

Série A, N° 3527

N° d'ordre : 4399

THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Pour obtenir le Grade de Docteur ès Sciences Naturelles

par

Jérôme LEJEUNE

Docteur en Médecine

1^{re} THÈSE : "Le Mongolisme, trisomie dégressive".

2^e THÈSE : Propositions données par la Faculté.

Soutenues le

24 JUIN 1960

devant la Commission d'Examen

MM. EPHRUSSI : *Président*

L'HERITIER : }
LAMOTTE : } *Examineurs*

1960

THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Pour obtenir le Grade de Docteur ès Sciences Naturelles

par

Jérôme LEJEUNE

Docteur en Médecine



1^{re} THÈSE : "Le Mongolisme, trisomie dégressive".

2^e THÈSE : Propositions données par la Faculté.

Soutenues le

24 JUIN 1960

devant la Commission d'Examen

MM. EPHRUSSI : *Président*

L'HERITIER : }
LAMOTTE : } *Examineurs*

Professeurs :

Doyen : J. PERES

A. JULIA, titulaire. Analyse supérieure et algèbre sup.
 E. BROGLIE, titulaire. Théories physiques.
 RENANT, titulaire. Anatomie et histologie comparées.
 ERES, titulaire. Mécanique des fluides et applications.
 ARRABE, titulaire. Géologie structurale et Géologie appliquée.
 OURCART, titulaire. Géographie physique et géologie dynamique.
 LANTEFOL, titulaire. Botanique.
 RASSE, titulaire. Evolution des êtres organisés.
 REVOST, titulaire. Chimie organique.
 OULIGAND, titulaire. Application de l'analyse à la Géométrie.
 HAUDRON, titulaire. Chimie appliquée.
 VYART, titulaire. Minéralogie.
 EISSIER, titulaire. Zoologie.
 IANGENOT, titulaire. Biologie végétale.
 P. AUGER, titulaire. Physique quantique et relativité.
 IONNIER, titulaire. Physiologie générale.
 IVETEAU, titulaire. Paléontologie.
 OCARD, titulaire. Physique (E.N.S.).
 I. CARTAN, titulaire. Mathématiques (E.N.S.)
 AFFITTE, titulaire. Chimie générale.
 AVARD, titulaire. Géométrie supérieure.
 OULOMB, titulaire. Physique du Globe.
 lle COUSIN, titulaire. Biologie animale (S.P.C.N.).
 HRETIEN, titulaire. Chimie minérale.
 P. DRACH, titulaire. Zoologie.
 ASTLER, titulaire. Physique (E.N.S.)
 PHRUSSI, titulaire. Génétique.
 VURMSER, titulaire. Biologie physico-chimique.
 IVIERE, titulaire. Géologie (S.P.C.N.) Orsay.
 AUTHERET, titulaire. Biologie végétale (P.C.B.).
 UCAS, titulaire. Recherches physiques.
 THOMAS, titulaire. Biologie cellulaire.
 RNULF, titulaire. Optique appliquée.
 MORAND, titulaire. Enseignement de Physique.
 LEILLET, titulaire. Physique (P.C.B.).

FORTIER, titulaire. Mécanique expériment. des fluides.
 DANJON, titulaire. Astronomie.
 PETIT, titulaire. Biologie maritime.
 QUENEY, titulaire. Météorologie et dynamique atmosph.
 GALLIEN, titulaire. Embryologie.
 EICHHORN, titulaire. Biologie végétale (S.P.C.N.).
 DE CUGNAC, titulaire. Biologie végétale (S.P.C.N.).
 Mlle CAUCHOIS, titulaire. Chimie Physique.
 THELLIER, titulaire. Physique du Globe.
 L'HERITIER, titulaire. Génétique.
 GRIVET, titulaire. Radioélectricité.
 PONCIN, titulaire. Mécanique générale.
 DUBREIL, titulaire. Arithmétique et théorie des nombres.
 QUELET, titulaire. Chimie organique.
 CAGNIARD, titulaire. Géophysique appliquée.
 CHAMPETIER, titulaire. Chimie macromoléculaire.
 CUVILLIER, titulaire. Micropaléontologie.
 JUNG, titulaire. Pétrographie.
 TRILLAT, titulaire. Microscopie et diffract. électronique.
 WIENANN, titulaire. Chimie organique et structurale.
 JACQUINOT, titulaire. Spectroscopie et physique céleste.
 VASSY, titulaire. Physique de l'atmosphère.
 DESTOUCHES, titulaire. Théories physiques.
 M. PRUVOST, titulaire. Géologie.
 AMIEL, titulaire. Chimie générale.
 HOCART, titulaire. Minéralogie.
 J.-P. MATHIEU, titulaire. Physique (option) (Orsay).
 COUTEAUX, titulaire. Biologie animale (P.C.B.).
 MAY, titulaire. Zoologie (Orsay).
 CHOQUET, titulaire. Théorie des fonct. et topologie.
 FELDMANN, titulaire. Biologie végétale marine.
 GUINIER, titulaire. Physique des solides.
 JOST, titulaire. Physiologie comparée.
 FORTET, titulaire. Calcul des prob. et physique math.
 SCHWARTZ, titulaire. Calcul diff. et Intégr.
 CHOUARD, titulaire. Physiologie végétale.

MALAVARD, titulaire. Aviation.
 BRELOT, titulaire. Calcul différentiel.
 NORMANT, titulaire. Synthèse organique.
 BENARD, titulaire. Chimie minérale.
 BUVAT, titulaire. Botanique (E.N.S.).
 DUGUE, titulaire. Statistique mathématiques.
 GELOSO, titulaire. Chimie (S.P.C.N.).
 SOULAIRAC, titulaire. Psychophysiologie.
 ULRICH, titulaire. Physiologie Végétale.
 MARECHAL, titulaire. Optique théorique et appliquée.
 KIRRMANN, titulaire. Théories chimiques.
 CHADEFAUD, titulaire. Botanique.
 Mlle LE BRETON, titulaire. Physiologie Générale.
 SALEM, titulaire. Mathématiques générales.
 LELONG, titulaire. Mathématiques générales.
 DEVILLERS, titulaire. Anatomie et Histologie comparées.
 EHRESMANN, titulaire. Topologie algébrique.
 FRANÇON, titulaire. Physique (S.P.C.N.).
 GLANGEAUD, titulaire. Géogr. physique et Géologie dynamique.
 GODEMENT, titulaire. Mathématiques (M.G.P.).
 PISOT, titulaire. Technique mathémat. de la Physique.
 ROCHE, titulaire. Géologie.
 ROCH E., titulaire. Géologie.
 SCHATZMANN, titulaire. Astrophysique.
 TERMIER, titulaire. Paléontologie stratigraphique.
 ZAMANSKY, titulaire. Mathématiques générales.
 LENNUIER, titulaire. Physique (M.G.P.).
 RIZET, Génétique.
 ROUTHIER, titulaire. Géologie appliquée.
 Mme TONNELAT, titulaire. Relativité.
 DIXMIER, titulaire. Mathématiques (M.P.C.).
 SOUCHAY, titulaire. Chimie générale.
 AIGRAIN, titulaire. Electrotechnique générale.
 BRUSSET, titulaire. Chimie minérale.
 M. LEVY, titulaire. Physique théor. des hautes énergies.
 Mme CHAIX, titulaire. Chimie biologique.
 Mme HUREL-PY, titulaire. Biologie Végétale (P.C.B.).
 PIAUX, titulaire. Chimie (M.P.C.).
 BRUN, titulaire. Mécanique expérimentale des fluides.
 LEDERER, titulaire. Chimie biologique.
 Mme DUBREIL, titulaire. Mathématiques.
 Mme LELONG, titulaire. Mathématiques (E.N.S.).
 BELLAIR, titulaire. Géologie (S.P.C.N.).
 COTTE, titulaire. Physique (Orsay).
 DUBOIS J.-E., titulaire. Chimie organique.
 LAMOTTE, titulaire. Zoologie (E.N.S.).
 MICHEL André, titulaire. Chimie (S.P.C.N.).
 OLMER, titulaire. Energétique Générale.
 ROUAULT, titulaire. Physique générale.
 GAUTHIER, titulaire. Mécanique appliquée.
 BARCHEWITZ, titulaire. Chimie physique.
 BROSEL, titulaire. Physique atomique.
 BUSER, titulaire. Physiologie comparée.
 CAMUS, titulaire. Physiologie Vég. (3^e Cycl.).
 CASTAING, titulaire. Physique générale.
 CURIEN, titulaire. Minéralogie et cristallographie.
 MOYSE, titulaire. Physiol. Vég. (Orsay).
 PANNETIER, titulaire. Chimie (S.P.C.N.).
 POSSOMPES, titulaire. Zoologie.
 PULLMANN, titulaire. Chimie théorique.
 TEILLAC, titulaire. Physique nucléaire et Radioactivité.
 TONNELAT, titulaire. Biol. physico-chimique.
 VILLE, titulaire. Econométrie.
 WILLEMART, titulaire. Chimie (P.C.B.).
 DODE, titulaire. Chimie (S.P.C.N.) Orsay.
 FREYMAN, titulaire. Physique générale.
 GUINOCHE, titulaire. Biol. Vég. (Orsay).
 ROLLET, titulaire. Chimie (P.C.B.).
 Mlle JOSIEN, titulaire. Chimie (P.C.B.).
 CHEVALLEY, titulaire. Géométrie algébrique et théorie des groupes.
 ARNOULT, titulaire. Electronique.
 CHAPELLE, titulaire. Physique (M.P.C.). Orsay.
 DELANGE, titulaire. Mathématiques, Orsay.
 DENY, titulaire. Mathématiques (M.G.P.).
 GERMAIN, titulaire. Mécanique théorique des fluides.
 LUCAS G., titulaire. Géologie.
 ALLARD, titulaire. Chimie Physique.
 BERTHELOT, titulaire. Phys. Nucl. et Radioactivité.
 BRICARD, titulaire. Météorologie et Phys. de l'atmosphère.
 Mme ALBE-FESSARD, titulaire. Psycho-Physiol.
 FRIEDEL, titulaire. Physique des Solides.
 M. JULIA, titulaire. Etude des Molécules organiques complexes.
 LENDER, titulaire. Biologie Animale (S.P.C.N.) Orsay.
 MAGAT, titulaire. Physico-chimie des Rayonnements.
 Mlle QUINTIN, titulaire. Electrochimie.
 MONOT, titulaire. Chimie du métabolisme.
 BENOIT, titulaire. Physiologie animale.
 DE POSSEL, titulaire. Analyse numérique.
 CHARLOT, titulaire. Chimie analytique.
 HAISSINSKY, titulaire. Radiochimie.
 LEMEE, titulaire. Physiologie (B.M.P.V.).
 GUERIN, titulaire. Chimie (M.P.C.).
 SECRETAIRE GENERAL : C. MONIER.

A LA MÉMOIRE
DE MON PÈRE

Avant de rapporter les observations qui ont permis d'élucider l'étiologie du mongolisme, je tiens à remercier tous ceux qui m'ont aidé dans ce travail.

Toutes les recherches décrites dans cet exposé ont été entreprises et réalisées sous la direction de M. le Professeur Raymond Turpin qui dès 1931 s'attacha à l'étude de cette maladie. Qu'il me soit permis de l'assurer ici de ma respectueuse reconnaissance pour la véritable collaboration qu'il a établie entre le maître et son élève.

Les cultures de tissu, indispensables à l'étude des chromosomes somatiques humains ont été mises au point grâce à la compétence de Mlle le Docteur Marthe Gautier que je remercie bien amicalement pour sa contribution si nécessaire.

Je tiens aussi à présenter mes remerciements à mes Maîtres de la Faculté des Sciences, M. le Professeur L'Héritier qui a bien voulu diriger cette thèse, ainsi que M. le Professeur Ephrussi et M. le Professeur Lamotte, qui ont accepté de l'examiner.

Les Annales de Génétique se sont aimablement chargés de la publication de ce travail, et je prie M. le Professeur Justin-Besançon de trouver ici l'expression de ma gratitude.

LE MONGOLISME TRISOMIE DÉGRESSIVE

par Jérôme LEJEUNE

Maître de Recherche au C.N.R.S.

CHAPITRE I

LE MONGOLISME MALADIE CONSTITUTIONNELLE

DEPUIS la description de Langdon Down (1866) de « l'Idiotie Mongolienne », la maladie ainsi isolée a été un sujet de controverses scientifiques pendant près de cent ans.

Tout d'abord le nom même de l'affection, choisi d'après une hypothèse étiologique incorrecte a donné lieu à de vives critiques. La classification des syndromes de déficience mentale proposée par Langdon Down reposait en effet sur une conception erronée de leur déterminisme. Cet auteur supposait que la régression de certains caractères typiques d'une race vers ceux d'une autre race conditionnait ces arriérations mentales. C'est ainsi que sur des ressemblances plus ou moins discutables, Langdon Down décrivit une idiotie négroïde, une idiotie malaise, et, enfin une idiotie mongolienne, qui seule survécut en tant qu'entité clinique.

En fait, le mongolisme (ce terme a supplanté celui d'idiotie mongolienne) était déjà connu avant Langdon Down et Seguin dès 1844 en décrivit trois cas sous le nom d'« idiotie furfuracée » ; cependant, le mérite d'avoir défini la maladie en l'isolant définitivement des autres formes de débilité mentale revient indiscutablement à Langdon Down qui reconnut qu'un très grand nombre de débiles rencontrés dans les asiles d'aliénés étaient atteints de cette affection.

« La grande famille mongolienne a de nombreux représentants — écrit-il. Un très grand nombre d'idiotis congénitaux sont des mongoliens typiques. Cela est tellement marqué, que, placés côte à côte, il est difficile de croire que les spécimens ainsi comparés ne sont pas des enfants des mêmes parents ».

I. — LA MALADIE PHYSIQUE ET MENTALE

La description minutieuse des détails anatomiques caractérisant le mongolisme a été l'objet de si nombreux travaux qu'il est impossible de les citer tous, et comme l'objet du présent travail se limite au mécanisme chromosomique de l'affection, nous ne présenterons qu'un bref rappel des éléments cliniques indispensables.

A. — TROUBLES MORPHOLOGIQUES.

Le faciès mongolien :

Le diagnostic du mongolisme, le plus souvent réalisable dès la naissance par un clinicien averti, est basé ainsi que Langdon Down l'a remarqué le premier, sur l'extraordinaire ressemblance que ces enfants présentent entre eux ; « il suffit, écrit Turpin (1931), d'avoir vu l'un de ces malades pour ne plus risquer de les méconnaître ».

La physionomie est particulièrement évocatrice ; le visage est large, la tête ronde et la nuque est épaisse. La face aplatie, manque d'expressivité et de finesse. Les os propres du nez sont très peu développés et l'encoche nasale est très accentuée. Les pommettes par contre sont assez saillantes.

L'œil présente trois caractères essentiels :

— étroitesse des fentes palpébrales marquée, quoique moins intense que dans la microphthalmie ;

— obliquité en bas et en dedans de la ligne d'occlusion des paupières ;

— présence d'un repli cutané couvrant l'angle interne de l'œil, appelé *épicanthus*.

Cette dernière disposition rappelle assez la bride physiologique des individus de race jaune mais, contrairement à celle-ci, l'épicanthus mongolien ne se prolonge jamais sur le bord libre de la paupière supérieure.

C'est sur cet ensemble morphologique, rappelant assez nettement l'aspect des races mongoles, du moins aux yeux d'un européen, que Langdon Down fonda sa description. Pourtant le mongolisme se reconnaît aussi bien chez un noir ou chez un jaune que chez un blanc, et l'on se prend à regretter que la maladie n'ait point été décrite pour la première fois par un médecin japonais. Nul doute en effet que le nom choisi par ce dernier n'eût été plus objectif que celui de « mongolisme ».

En plus de ces signes majeurs, on note un élargissement de la base du nez qui est plus souvent assez court. La bouche est petite, bordée de lèvres épaisses et fendillées. La langue, protruse durant les premières années de la vie, est épaisse, charnue et très souvent creusée de profonds sillons (langue plicaturée).

Cette plicature de la langue, très soigneusement étudiée par Turpin et Caratzali (1933) se rencontre d'ailleurs chez des sujets normaux (1,3 % des cas), et se transmet selon le mode mendélien dominant avec une pénétrance irrégulière. Chez les mongoliens la fréquence en est très élevée, de l'ordre de 80 %. De même, chez les parents et germains des mongoliens la fréquence de cette dystrophie est plus élevée que dans la population générale (7 %).

Le crâne des enfants mongoliens est sphéroïde et rattaché d'un seul bloc aux épaules par une nuque très large. De nombreuses anomalies de la forme du crâne quoiqu'assez rares ont été décrites : oxycéphalie, turricéphalie, hydrocéphalie, etc...

Enfin, encadrant ce faciès caractéristique les oreilles sont elles aussi assez particulières. Le pavillon est petit, mal ourlé, ou bien large et très apparent. Le lobule de l'oreille peut manquer, ou bien être atrophié et adhérent (oreilles de chimpanzé).

En plus des différents signes énumérés ci-dessus, on observe très fréquemment des troubles oculaires : strabisme, nystagmus et myopie, presque toujours accompagnés d'une blépharite rebelle.

Ce faciès caractéristique du mongolisme évolue d'ailleurs avec la croissance et si l'anomalie morphologique globale reste flagrante, ces signes se modifient progressivement faisant du mongolien adulte un être malformé qui ne présente plus aucune ressemblance avec les sujets de race mongole.

L'habitus mongolien.

L'aspect général d'un enfant mongolien, bien que moins frappant au premier abord, est tout aussi évocateur de l'affection que le faciès caractéristique que nous venons de décrire.

Tout d'abord les muscles manquent de tonus, ce qui frappe particulièrement chez le nouveau né auquel cette hypotonie musculaire confère la mollesse d'une poupée de son. Plus tard, l'attitude de l'enfant est scoliotique ou cyphotique, s'accompagnant en général d'une forte lordose lombaire. Au repos les membres supérieurs tombent inertes le long du corps et l'enfant qui ne bouge pas s'affaisse sur lui-même.

Par ailleurs, les hernies, surtout ombilicales, sont fréquentes.

Les articulations elles aussi sont lâches, et grâce à leur hyperlaxité ligamentaire les mongoliens réussissent à prendre les postures les plus variées, à des angles extrêmes, impossibles aux individus normaux.

Le développement staturo-pondéral est retardé et si le nouveau-né mongolien est de taille sensiblement normale, la taille moyenne des adultes est très nettement inférieure à la norme, 1,55 m pour les hommes et 1,45 m pour les femmes selon Oster.

Le développement génital est sensiblement normal en ce qui concerne la morphologie des organes génitaux externes. L'éveil du sens génésique est souvent tardif et l'appétit hétéro-sexuel ne se développe heureusement presque jamais. Chez les filles les règles apparaissent vers 12 à 15 ans et sont le plus souvent normales.

L'immaturation du désir sexuel est probablement liée à la débilité mentale de ces enfants car de très nombreux mongoliens paraissent, fonctionnellement, fort capables de procréer. Quoiqu'il en soit il est important de remarquer qu'aucun cas d'agression sexuelle caractérisée commise par un mongolien n'est rapporté dans la littérature.

La morphologie des extrémités, mains courtes et pieds trapus, est suffisamment accentuée pour que certains auteurs aient proposé d'en tirer la dénomination de la maladie, sous le vocable *Acromicrie* (Schiller, 1907 ; Clift, 1922 ; Abels, 1927 et Benda, 1946). Cette appellation qui n'est d'ailleurs basée que sur un symptôme mineur de l'affection n'a pas prévalu.

La peau enfin, très lisse et très fine au cours des premières années, s'épaissit avec l'âge. Elle devient lâche, grossière, rude et sèche. Elle tend à se plisser et donne l'impression d'être une enveloppe trop grande pour l'individu. Cette particularité fut remarquée par Seguin

dès 1844 lorsqu'il décrit trois cas « d'idiotie furfurée », appartenant à n'en pas douter au mongolisme.

À l'instar de la peau, les cheveux et les poils, fins et soyeux à la naissance deviennent plus tard rares, secs et cassants.

Les malformations associées.

En plus des caractéristiques morphologiques que nous venons de passer en revue et qui ne sont en définitive que des variations à la limite du normal, les mongoliens présentent très fréquemment des malformations plus graves.

Les cardiopathies congénitales sont particulièrement fréquentes chez ces enfants. Bien que les types les plus souvent rencontrés soient la communication interauriculaire et la communication interventriculaire, toutes les formes cliniques peuvent se présenter.

Au total près d'un mongolien sur dix d'après Mitchell et Nelson est atteint de cardiopathie congénitale, Oster rapportant même des chiffres plus élevés.

Parmi les anomalies mineures, il faut signaler la clinodactylie du cinquième doigt ou « petit doigt en parenthèse ». Cet aspect résulte d'une agénésie partielle et asymétrique de la 2^e phalange. Le plus souvent en ce cas il n'existe sur la face palmaire de l'auriculaire qu'un seul pli de flexion au lieu de deux normalement.

Cette anomalie se transmet d'ailleurs, indépendamment du mongolisme, selon le mode mendélien dominant et est décrite sous le nom de brachymésophalangie (Lejeune, Margolis et Turpin, 1958). Ici aussi, comme dans le cas de la langue plicaturée, il s'agit d'un caractère mendélien simple qui peut se rencontrer chez des individus normaux mais qui est beaucoup plus fréquent chez les mongoliens.

B. — LES TROUBLES MENTAUX.

La débilité mentale est, avec le faciès caractéristique, le signe majeur de la maladie. Bien qu'il existe des variations assez notables d'un sujet à l'autre, on peut dire que les moins défavorisés de ces sujets ne parviennent guère à un âge mental supérieur à celui d'un enfant de six ans, beaucoup d'entre eux restant à un niveau notablement inférieur. Selon l'ancienne classification, les mongoliens peuvent présenter tous les états intermédiaires entre l'idiotie complète et l'imbécillité susceptible d'une éducation partielle.

En dépit des très nombreux travaux consacrés à ce problème, il n'est pas possible d'individualiser une « arriération mongolienne » en tant qu'entité psychiatrique différant des autres arriérations mentales, peut

être seulement en raison d'une insuffisance de la séméiologie.

L'ensemble des fonctions intellectuelles est atteint globalement sans dissociation particulière, avec une dépression considérable des facultés d'abstraction. L'affectivité est généralement respectée et la mémoire ordinaire est assez fidèle.

Pour schématiser la situation, on peut admettre que les mongoliens parlent tard (début vers 4 à 5 ans) ; les progrès du langage sont fort lents et se poursuivent jusqu'à la 12^e année. Vers la puberté la voix devient rauque et le reste, donnant un son désaccordé. L'éducation scolaire est pratiquement impossible et si nombre de mongoliens arrivent à lire avec profit, et même à écrire à peu près correctement, leurs possibilités s'arrêtent là. Le calcul présente pour eux des difficultés extrêmes et si les plus doués additionnent, et même réussissent des multiplications simples, aucun ne peut aborder une division à deux chiffres par exemple.

Le développement intellectuel des mongoliens présente cependant une caractéristique fort remarquable à notre point de vue, mise en évidence par Oster en 1953.

Ainsi que le montre la fig. 1. Le niveau mental relatif des mongoliens s'abaisse progressivement avec l'âge. On constate donc une tendance inverse de celle des populations normales, à savoir une régression relative du développement intellectuel en fonction de la maturation de l'individu.

Ceci confirme l'impression clinique fréquemment exprimée par les mères de mongoliens que peu de temps après la naissance l'enfant paraît s'éveiller presque normalement. Fréquemment même les mots Papa et Maman sont prononcés vers l'âge d'un an, cette acquisition étant rapidement perdue.

Ces faits doivent être présents à l'esprit car, ainsi que le fait remarquer Oster, un quotient intellectuel de 0,75 (donc relativement bon) à 1 ou 2 ans n'élimine pas le diagnostic de mongolisme.

À côté de l'arriération mentale elle-même, le psychisme des mongoliens a été minutieusement étudié. Ces enfants sont le plus souvent très affectueux, et bien que turbulents, sont susceptibles d'une excellente adaptation à la vie familiale. Très sociables, ils s'accommode assez bien de la vie en communauté des institutions asilaires, mais la séparation d'avec leurs parents est très péniblement ressentie par les enfants.

On a souvent exagéré leur amour de la musique et leur sens du rythme. Ces deux qualités sont beaucoup moins atteintes chez eux que les facultés d'abstraction,

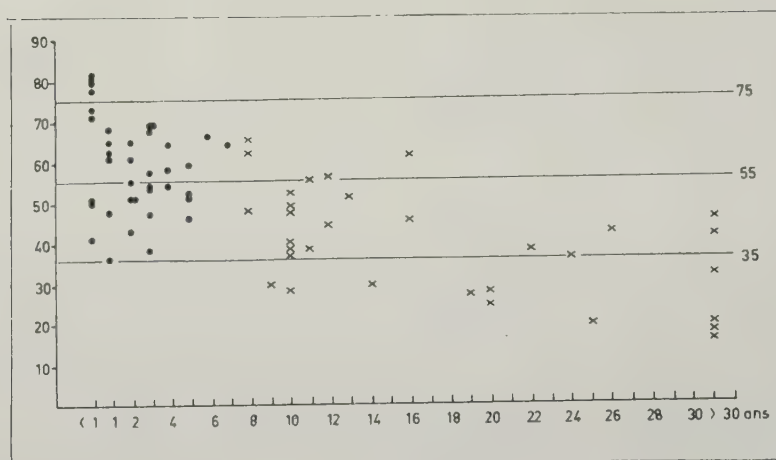


FIG. 1. — Intelligence ou quotient intellectuel de 61 mongoliens en fonction de leur âge (d'après OSTER, 1953)

et c'est ce qui les fait considérer comme étonnantes, alors qu'elles sont en réalité inférieures à la normale.

Le caractère de ces enfants est gai et enjoué, et, possédant une faculté d'imitation non négligeable et un certain sens de l'humour, quelques uns d'entre eux sont capables de « singer » certains de leurs proches pour amuser leur entourage. Très sensibles à l'approbation et aux rires qu'ils peuvent provoquer, ces sujets ressentent aussi très profondément la moquerie même légère. Ils distinguent sans erreur si l'on rit d'eux ou avec eux.

Ces traits de caractère font que l'immense majorité des mongoliens, (les rares cas d'idiotie complète mise à part) se complaisent en la société d'enfants beaucoup plus jeunes qu'eux, c'est-à-dire d'un niveau mental analogue au leur. De nombreuses tentatives ont d'ailleurs démontré qu'ils sont volontiers protecteurs vis-à-vis des plus jeunes et que les tendances agressives sont extrêmement rares chez eux.

En dépit de ces dispositions, favorables semble-t-il à une rééducation psycho-motrice, celle-ci s'avère extrêmement laborieuse et décevante du fait de la paresse mentale des mongoliens post-pubères.

II. — QUELQUES SIGNES PARTICULIERS DU MONGOLISME

Il est banal de dire que les enfants mongoliens sont « mongoliens de la tête aux pieds ». Pourtant cette réflexion est le reflet d'une réalité biologique, ainsi

que nous le verrons par la suite et certains caractères périphériques permettent d'affirmer la nature constitutionnelle de l'affection. C'est le cas en particulier des dermatoglyphes et des anomalies de la segmentation des noyaux des globules blancs.

a) LES DERMATOGYPHES DES MONGOLIENS.

Les crêtes papillaires du derme de la paume des mains ou de la plante des pieds, réalisent des soulèvements sinueux de l'épiderme, connus sous le nom d'empreintes digitales ou dermatoglyphes. Ces crêtes s'ordonnent en lignes concentriques réalisant des formations diverses ; boucles, arches, triradius, tourbillons, etc...

De plus, les plis de flexion des doigts et de la paume, viennent s'inscrire en surimpression sur ces structures primaires qui, on le sait, sont caractéristiques d'un individu et ne changent jamais au cours de l'existence. Tout au plus la main d'un adulte est-elle un agrandissement de la main de l'enfant, le nombre des crêtes, leur orientation et les figures qu'elles constituent restant absolument invariables. Par ailleurs, le déterminisme de ces structures est extrêmement précoce (avant le 1^{er} mois in utero) ainsi que le démontre leur aspect dans les malformations congénitales des mains (Turpin, Lejeune et Beaupère, 1955).

Enfin, les études familiales ont révélé une influence prépondérante de l'hérédité sur la structure des dermatoglyphes.

Les deux empreintes ci-dessous proviennent, l'une d'un enfant mongolien, l'autre d'une femme normale. La



FIG. 2

Garçon mongolien. — Remarquer le pli palmaire transverse, le triradius axial en position médio-palmaire, la boucle à ouverture cubitale sur l'éminence hypothénar et la transversalité des crêtes de la partie distale de la paume. Le V^e doigt n'a qu'un seul repli de flexion (au lieu de deux).

Femme normale. — Mère du précédent. Remarquer les 2 plis de flexion nettement séparés l'un de l'autre (« ligne de tête » et « ligne de cœur »), le triradius axial près du poignet. Absence de formation hypothénarienne. Obliquité des crêtes de la partie distale de la main.

différence de structure des dermatoglyphes est fort importante.

Sans entrer dans une description détaillée (cf. Turpin et Lejeune, 1953) (b) on peut voir que le diagnostic du mongolisme s'établit sur les observations suivantes :

1° Orientation transversale des crêtes papillaires de la partie distale de la main (au lieu de l'orientation oblique normale) ;

2° présence d'une boucle à ouverture cubitale sur l'éminence hypoténar ;

3° surélévation du triradius axial (en position medio-palmaire) ;

4° présence d'un pli palmaire transverse unique résultant de la coalescence des deux plis de flexion

(communément appelés ligne de tête et ligne de cœur).

Une étude statistique approfondie (Turpin et Lejeune 1953 (b), Lejeune 1955) a permis de démontrer qu'un classement des empreintes selon ces 4 critères permettrait de diagnostiquer correctement le mongolisme dans 95 % des cas.

Ainsi que Crookshank l'avait fait remarquer dès 1931, le pli palmaire transverse est une formation très rare chez l'homme normal (moins de 1 % des cas contre 70 % environ chez les mongoliens) mais caractéristique des simiens inférieurs.

Une étude systématique des différents spécimens du Muséum, vivants ou naturalisés nous a permis de rechercher chez les primates ces 4 caractères typiques du mongolisme.

La conclusion de ces comparaisons peut se résumer ainsi [Turpin et Lejeune 1954 (a) et (b)].

a) La disposition des crêtes épidermiques palmaires de l'homme normal n'offre aucune ressemblance de structure avec celle de quelque primate que ce soit. Cependant, quelques formations rappelant le type simien inférieur peuvent se rencontrer chez des sujets apparemment normaux, mais isolément et non associées.

b) La disposition des crêtes épidermiques palmaires de l'enfant mongolien offre des analogies surprenantes avec celles des simiens inférieurs (Cercopithèques, Sajous, Mangabeys, Macaques). Les quatre critères énumérés ci-dessus, qui permettent le diagnostic du mongolisme sont en effet des caractères spécifiques des simiens inférieurs.

Par contre les analogies de la main antérieure des anthropoïdes avec celle des mongoliens sont extrêmement réduites (Orang-Outan, Gorille) ou nulles (Chimpanzé).

Au total on peut dire que le mongolisme reproduit chez l'homme des structures épidermiques qui, du point de vue taxonomique, sont caractéristiques des simiens inférieurs. Ces derniers étant phylo-génétiquement plus proches de l'homme que ne le sont les anthropoïdes, cette résurgence de caractères primitifs pourrait avoir une signification évolutive sur laquelle nous reviendrons.

Par ailleurs, il faut signaler que si les caractéristiques du type mongolien se rencontrent très rarement chez les individus normaux, leur fréquence est un peu plus élevée parmi les parents et les germains de mongolien que dans la population générale. Ces observations ont été faites indépendamment [Turpin et Lejeune, 1953 (b)]. (Penrose, 1954) en France et en Angleterre, et les différences observées, quoique faibles sont statistiquement significatives. Nous reviendrons sur ce point au chapitre III.

b) LA SEGMENTATION DU NOYAU DES GLOBULES BLANCS.

En 1947, Turpin et Bernyer découvrirent la première anomalie liée au mongolisme, décelable à l'échelle cellulaire.

On sait que les noyaux des granulocytes (globules blancs granuleux du sang circulant) présentent des noyaux plus ou moins segmentés en lobules, d'où leur nom de « polynucléaires ». Les éléments médullaires jeunes ont un noyau sphérique et, après passage dans le sang, ce noyau se clive secondairement en plusieurs parties (de 2 à 6) plus ou moins rattachées les unes aux autres.

La distribution de fréquence des granulocytes en fonction du nombre de lobules de leurs noyaux est représentée classiquement par la formule d'Arneth. Le premier temps de l'étude de Turpin et Bernyer fut de montrer que cette formule d'Arneth est assez constante pour un individu donné, en dehors des épisodes infectieux qui tendent à augmenter la fréquence des éléments jeunes à noyau peu segmenté (activité de régénération de la moelle osseuse).

De plus les études gémellaires et l'analyse de pédigrés leur montra l'influence très nette de l'hérédité sur le type de formule de chaque individu.

L'étude des mongoliens révéla que ces derniers se différenciaient franchement de la population générale par la fréquence très élevée des granulocytes à noyau peu lobulé.

Cette différence très hautement significative relève certainement d'un mécanisme autre que les infections banales que peuvent contracter les mongoliens, du fait de la constance de cette caractéristique au cours des examens successifs.

Cette déviation de la formule d'Arneth chez les mongoliens a fait, depuis 1947, l'objet de nombreuses confirmations : Benda 1947, Shapiro 1949, Luers et Luers 1954 et Mittwoch 1957. Ce dernier travail révèle que le petit appendice nucléaire appelé « drumstick » par les anglo-saxons, typique du sexe féminin, est lui aussi rencontré moins fréquemment chez les mongoliennes que chez les femmes normales.

Certes, cette rareté du « drumstick » ne rend pas compte à elle seule de la déviation de la formule d'Arneth chez les mongoliennes, mais elle confirme qu'il s'agit d'une particularité nucléaire réelle et non point du simple passage dans le sang de formes immatures des granulocytes.

La conclusion la plus plausible de ces observations est de supposer qu'il existe une qualité spéciale des noyaux des granulocytes chez les mongoliens, qualité qui s'oppose à leur segmentation normale.

Cette hypothèse d'une anomalie du noyau est d'ailleurs renforcée par la constatation assez curieuse que la fréquence des leucémies aiguës est notablement plus élevée chez les enfants mongoliens que chez les enfants normaux. La coïncidence mongolisme + leucémie aiguë, s'observe 20 fois plus souvent que ne le voudrait le simple hasard (Caster, 1956 ; Stewart et Hewitt, 1959).

Il semblerait donc logique de supposer que ces deux caractéristiques : segmentation nucléaire anormale, et fréquence des leucémies, puissent résulter d'un seul et

même mécanisme : constitution chromosomique anormale et, peut-être, déséquilibrée.

Sans que l'on puisse rapprocher formellement ces faits des caractères sanguins que nous venons de signaler, il est utile de mentionner que les mongoliens ont une pathologie particulière. Tout d'abord ils présentent une sensibilité très grande à toutes les infections, surtout pulmonaires, qui les décimaient avant l'ère des antibiotiques. Par ailleurs, leurs réactions immunologiques semblent faibles, du fait de la rareté chez eux des syndromes allergiques. De même les convulsions, la tétanie et l'épilepsie sont fort rares chez ces enfants.

III. — LES CONDITIONS D'APPARITION DU MONGOLISME

a) FRÉQUENCE DE LA MALADIE.

Le mongolisme est une maladie fréquente, frappant fortuitement semble-t-il des lignées apparemment saines. La fréquence de la tare à la naissance a été précisée par de nombreux auteurs et dans les différentes populations européennes étudiées, cette incidence s'établit aux environs de 1 pour 500 à 1 pour 700. [Jenkins 1933, Malpas 1937, Keller 1938, Beidelmann 1945, Lautdmann 1948, Stevenson, Worchester et Rice 1950, Parker 1950, Hug 1951, Oster 1953].

De ces différentes statistiques il ressort que la fréquence réelle à la naissance doit être de 1/600 environ, faisant ainsi du mongolisme l'entité pathologique constitutionnelle la plus fréquente dans notre espèce.

La mortalité néo-natale et péri-natale est notablement plus élevée chez les mongoliens que chez les normaux du fait surtout semble-t-il des cardiopathies congénitales. De plus, ces enfants sont très sensibles aux infections, spécialement pulmonaires, et, avant l'ère des antibiotiques il était classique de dire que les mongoliens ne dépassaient guère l'âge de 12 à 15 ans. De fait les quelques statistiques concernant la fréquence des mongoliens dans la population générale et non plus à la naissance, donnent des chiffres beaucoup plus bas, allant de 1/10.000, Penrose 1933, à 1/1.000 Bök et Reed 1950.

Il est important de signaler ici que les progrès de la chimiothérapie anti-infectieuse ont considérablement accru l'espérance de vie des mongoliens et l'on peut prédire que d'ici une dizaine d'années par exemple, l'incidence de 1/1.000 dans la population générale sera probablement très proche de la réalité.

b) L'INFLUENCE DE L'ÂGE MATERNEL.

Dès 1909 Shuttelworth démontra que les mères d'enfants mongoliens sont notablement plus âgées lors de la naissance de l'enfant anormal, que ne le sont en moyenne les mères d'enfants normaux. Cet auteur considéra d'ailleurs que ce phénomène devait avoir une importance étiologique majeure et décrivit les mongoliens comme des « exhaustion products » résultant de l'action de facteurs « influençant défavorablement le pouvoir de reproduction de la mère ».

Cette observation de l'âge avancé des mères des enfants mongoliens a par la suite été retrouvée par tous les auteurs étudiant ce facteur et constitue le seul point sur lequel l'accord ait été réalisé entre les différentes théories étiologiques depuis plus de 50 ans.

Cependant la mise en évidence du vieillissement maternel ne permettait pas d'incriminer exclusivement ce facteur, puisqu'il fallait pouvoir dissocier son effet des inter-actions possibles du rang de naissance et du vieillissement paternel, variables très fortement liées comme on sait les unes aux autres.

C'est le mérite de Penrose (1934) d'avoir mis au point une méthode mathématique permettant d'utiliser des échantillons relativement restreints et d'avoir montré que seule la corrélation partielle mongolisme — âge maternel était hautement significative. Aucune liaison partielle démontrable n'était retrouvée entre le mongolisme et le rang de naissance ou le vieillissement paternel.

Une illustration graphique du phénomène peut être tirée de la monographie de Oster, donnant la répartition de l'âge maternel à la naissance des enfants normaux d'une part et à la naissance des mongoliens de l'autre.

Il est à remarquer cependant que, contrairement à l'aspect des courbes ci-après, certains auteurs ont prétendu (Penrose en particulier 1932) que les mères très jeunes de moins de 20 ans, présentaient elles aussi un excès de naissances mongoliennes. La réalité de cet excès est difficile à tester du fait de l'exiguité de ces classes extrêmes, mais, s'il existait, il conduirait à penser que l'immaturité, aussi bien que le vieillissement peut déterminer la production de gamètes anormaux.

Il n'est pas inutile de souligner ici que la corrélation « âge maternel avancé — fréquence des anomalies des enfants » n'est pas l'apanage exclusif du mongolisme. Le même phénomène se retrouve pour l'ensemble des malformations congénitales [Murphy 1940, et Turpin, Schutzenberger et Lefèvre 1953]. Plus précisément, dans le cas d'une autre aberration chromosomique (la dysgé-

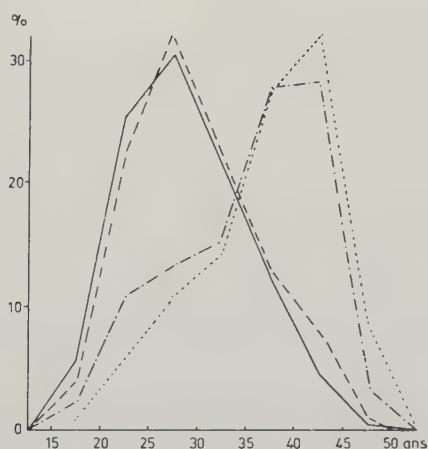


FIG. 3

Distribution de l'âge des mères au Danemark —————
 en Angleterre (Penrose, 1951) - - - - -
 et distribution correspondante de l'âge des mères
 de Mongoliens au Danemark
 et en Angleterre (Penrose)
 (d'après ØSTER, 1953)

nésie testiculaire de Klinefelter à caryotype 44 A, X,X,Y) l'effet de l'âge maternel a pu être démontré par L. S. Penrose (1959). Il semblerait même d'après cet auteur qu'il en soit de même pour la dysgénésie gonadique de Turner (caryotype 44A, X) quoique les données numériques soient encore actuellement insuffisantes.

Malheureusement on ne possède encore aucune indication sur le mécanisme intime de l'action du vieillissement maternel mais il existe quelques observations expérimentales chez la drosophile laissant à penser qu'il s'agit là d'un phénomène très général qui n'est pas particulier à l'espèce humaine, ni même aux mammifères.

c) LES OBSERVATIONS GÉMELLAIRES.

La comparaison des gemellités monozygotes et dizygotes est l'une des méthodes les plus simples de la génétique humaine pour apprécier l'influence de la constitution génétique sur la manifestation d'une caractéristique apparemment constitutionnelle.

Les quelques 144 grossesses gémeillaires rapportées dans la littérature peuvent être schématiquement rapportées dans le tableau suivant :

On voit d'après ces chiffres que :

1) Aucun cas de jumeaux de sexes différents (dizygotes certains) tous deux mongoliens n'a été rapporté

	Un seul jumeau mongolien	Les 2 jumeaux mongoliens	Nombre de couples
Couples certainement dizygotes (sexes différents)	54	0	54
Couples monozygotes très probables (même sexe tests de similarité) ...	0	13	13
Couples dizygotes probables, mais de même sexe	31	3	34
Couples non déterminés (monozygotes ou dizygotes) de même sexe .	30	13	43
	115	29	144

(Statistiques combinées de Øster, 1953 et Allen et Baroff, 1955)

à ce jour. Ce fait semble exclure définitivement une influence étiologique majeure du milieu in utero.

2) Tous les couples de monozygotie certaine sont concordants pour le mongolisme.

3) Les trois cas de dizygotes de même sexe tous deux mongoliens Russel (1933) Mc Kaye (1936) et Jervis (1943) peuvent être dus au simple hasard ou relever d'une erreur sur le diagnostic de la gemellité, ces trois cas n'ayant pu être testés pour tous les groupes sanguins connus, du fait de l'ancienneté relative de ces observations.

De ces études gémeillaires il semble légitime de conclure que le mongolisme est une affection constitutionnelle dépendant du génotype de l'individu et que son déterminisme est extrêmement précoce, avant le 15^e jour de la vie in utero. On sait en effet qu'au delà de cette date, le clivage d'un embryon ne résulte plus en un couple de jumeaux monozygotes, mais en un monstre double.

d) LES FAMILLES COMPORTANT UN ENFANT MONGOLIEN.

En l'absence de toute donnée étiologique évidente, mis à part l'effet du vieillissement maternel, il était logique de rechercher s'il n'existe pas des particularités génétiques dans les familles comportant un enfant mongolien.

D'après Turpin et Caratzali (1937) certains caractères pathologiques tels que les fausses couches, la prématurité, la mortinatalité et la mortalité infantile, de même que les troubles de croissance, les dystrophies diverses, (en particulier, pli palmaire transverse et langue plicaturée) [Turpin, Bernyer et Teissier, 1947 (b)] et les

anomalies neuro-psychiques sont plus fréquents parmi les germains des mongoliens que dans la population générale. Par contre, si Oster (1953) retrouve bien une augmentation légère de la fréquence des crises convulsives parmi les germains mongoliens, il ne rencontre pas d'augmentation de fréquence des maladies mentales et des malformations physiques.

Ainsi que nous l'avions noté précédemment il existe aussi un petit excès de dermatoglyphes anormaux dans les familles entachées de mongolisme et ces indications révèlent que les familles dans lesquelles un mongolien est enregistré ne sont pas strictement comparables aux familles normales.

e) LA RÉCURRENCE FAMILIALE DU MONGOLISME.

Il est classique de dire que le mongolisme frappe isolément l'un des membres d'une famille apparemment saine et que la maladie ne frappe pas deux fois. Pourtant de nombreuses observations de fratries comprenant 2, et même 3 mongoliens ont été rapportées. Un cas particulièrement remarquable rapporté par Turpin et Lejeune 1953 (a) est celui d'une famille de 7 enfants (huit grossesses dont 1 fausse couche) comportant deux enfants normaux, quatre mongoliens certains et un cinquième très probable mais non examiné par les auteurs (décès en bas âge).

Il est à remarquer que la mère de ces enfants pré-

sentait une affection rhumatismale très particulière se rattachant au syndrome de Jaccoud, et entraînant des déformations extrêmement marquées des mains et des pieds.

Il est actuellement fort difficile de déterminer avec certitude si la récurrence familiale constatée par certains auteurs est supérieure ou non à ce que l'on serait en droit d'attendre du simple hasard. En effet la tentation plus grande de publier des « familles exceptionnelles » ne permet pas d'utiliser les données de la littérature à des fins statistiques. Cependant l'on peut remarquer que dans les statistiques homogènes des différents auteurs (§ III, a) aucune accumulation familiale ne peut être démontrée.

f) LES ENFANTS NÉS DE MÈRE MONGOLIENNE.

Il est extrêmement rare qu'une femme mongolienne donne naissance à un enfant, non semble-t-il par une impossibilité absolue de reproduction, mais probablement du fait que la plupart d'entre elles n'ont aucune expérience sexuelle au cours de leur existence. En effet dans les quelques cas connus que nous allons passer en revue, l'enfant est toujours illégitime, de père inconnu, la fécondation s'étant produite lors d'une agression sexuelle ou même d'un inceste. Aucun cas de mongolien ayant fécondé une femme normale n'est rapporté ; bien que cet événement ait pu peut être se produire.

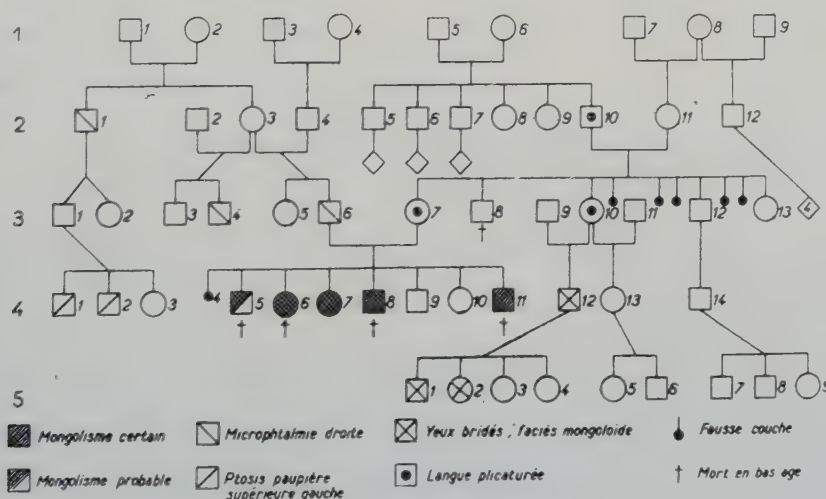


FIG. 9. — Age des femelles, en jours

Effet du vieillissement et de l'irradiation X sur la non disjonction.

Les rectangles clairs représentent les séries irradiées.

Les rectangles noirs représentent les séries témoins (d'après PATTERSON et col., 1932).

Parmi les 12 observations relevées dans la littérature, seules 8 peuvent être retenues. Elles sont résumées dans le tableau ci-dessous. Les autres observations, Lind (1923), Rosenberg (1924), Brousseau (1928) et Weygandt (1936) manquent en effet de précision quant au diagnostic même du mongolisme.

Ces huit observations totalisent dix enfants nés de mère mongolienne, dont 5 enfants certainement non mongoliens et 5 enfants certainement mongoliens.

Le fait que deux des enfants non-mongoliens présentent des signes d'arriération mentale peut dépendre des circonstances de l'éducation dans le cas de Forssmann et Thyssel, ou de causes génétiques dans celui de Schlaug (inceste père-fille).

De toutes façons ces dix enfants nés de mère mongolienne permettent d'affirmer :

1) Les femmes mongoliennes peuvent se reproduire, bien que cette éventualité soit exceptionnelle.

2) Leur descendance peut se composer, apparemment dans le rapport 1/1, de mongoliens et non-mongoliens.

CONCLUSIONS

De l'ensemble des faits cliniques que nous venons de rapporter, il est possible de dresser un tableau schématique de la maladie comportant quatre points essentiels.

1) *Le mongolisme est une maladie constitutionnelle.* Les observations de concordance chez les jumeaux monozygotes, les anomalies morphologiques diverses dont le

déterminisme est extrêmement précoce et enfin le masque caractéristique jeté par la maladie sur l'individu, plaident en faveur d'une cause identique dans tous les cas et agissant dès le début de l'embryogénèse.

Il semblerait dès lors logique de supposer que le mongolisme est le résultat d'une mutation dominante. Cependant la très grande fréquence de la tare (de l'ordre de 2 pour 1.000) est environ cent fois plus élevée que les différents taux de mutation calculés dans notre espèce. Il faudrait donc admettre que le déterminisme de cette « mutation » est d'une nature différente des autres cas connus.

2) *Le mongolisme n'apparaît pas strictement au hasard.* La récurrence de l'affection à l'intérieur des fratries est extrêmement basse, mais certaines observations se laissent difficilement expliquer par le hasard seul ; la probabilité de l'observation précédemment citée de 5 mongoliens dans une famille de 7 enfants étant de l'ordre de 10^{-10} . D'ailleurs il existe un léger excès de caractères mongoloïdes chez les sujets apparentés à des mongoliens. Ceci conduirait à envisager un mécanisme polygénique faisant intervenir l'accumulation d'un certain nombre de gènes différents pour constituer la maladie.

3) *Le mongolisme est influencé par des facteurs non héréditaires.* Toutes les hypothèses concernant l'influence de l'hérédo-syphilis et des traumatismes fœtaux étant sans fondement, il reste que le vieillissement de la mère accroît considérablement la probabilité d'apparition de

TABLEAU I. — Observations d'enfants nés de mère mongolienne

Auteur	Age de la mère	Père de l'enfant	Etat de l'enfant
Emmet-Holt (1918) ...	Inconnu	Inconnu	Deux enfants normaux de sexe inconnu.
Sawyer (1949) et (1957)	25 ans	Père de la mongolienne (inceste)	Fille normale, suivie jusqu'à l'âge de 18 ans. Etudiante. Aucun stigmate de mongolisme.
Forssmann et Thyssel (1957)	29 ans	Aveugle, épileptique âgé de 54 ans (intelligence faible)	Garçon non mongolien, hypotonie musculaire et retard mental probablement en relation avec une croissance en milieu hospitalier.
Schlaug ((1958)	29 ans	Père de la mongolienne (inceste)	Fille non mongolienne. Idiotie complète, retard staturo-pondéral très marqué.
Lelong et coll. (1957)	30 ans	Débile mental non mongolien	Garçon mongolien. Cardiopathie congénitale. Mort à 1 mois 10 jours.
Rehn et Thomas (1957)	18 ans $\frac{1}{2}$	Inconnu	Fille mongolienne.
Stiles (1958)	19 ans	Inconnu	Fille mongolienne.
Hanhart (1960)	21 ans	Frère de la mongolienne, lui-même débile mental, non mongolien.	Fille mongolienne.
	23 ans		Garçon mongolien, décédé de broncho-pneumonie à 1 an $\frac{1}{2}$.

a maladie. Certes un effet de ce genre est retrouvé pour certaines mutations dominantes (Penrose 1957) mais l'ordre de grandeur n'est pas comparable à celui observé dans le mongolisme. Ici aussi un mécanisme mutationnel particulier doit être envisagé.

4) *Le mongolisme est une entité génétique.* En effet, la reproduction de femmes mongoliennes, donnant le jour à des enfants parfaitement normaux ou typiquement mongoliens met en évidence un mécanisme génétique. Par ailleurs, les relations entre les troubles dermatoglyphiques des enfants mongoliens et les caractères taxonomiques des simiens inférieurs, semblent montrer que le mongolisme fait resurgir dans notre espèce des caractères primitifs qui sont habituellement entièrement absents chez les individus normaux.

Au total le mongolisme se présente donc comme une entité génétique s'héritant en bloc, selon le mode alternatif, intéressant un grand nombre de gènes, et dont le mécanisme de production est influencé par l'état physiologique de la mère.

La seule hypothèse pouvant concilier ces déductions apparemment contradictoires est celle d'un « accident » chromosomique, (événement dominant portant sur un grand nombre de gènes) ainsi que l'avaient suggéré dès 1937 Turpin et Caratzali. De même et tout à fait indépendamment les uns des autres Waardenburg en 1932 et Bleyer 1934 avaient proposé une explication de cet

ordre, tous deux envisageant explicitement l'éventualité d'une trisomie. Ces deux mémoires présentent d'ailleurs une discussion extrêmement précise à laquelle les découvertes chromosomiques décrites au chapitre suivant apportent une confirmation directe.

Ces études ignorées de nous lors de la publication princeps de nos travaux, et qui nous ont été aimablement signalées par leurs auteurs, sont à notre point de vue un exemple remarquable de l'efficacité d'un raisonnement logique capable de devancer l'observation de près d'un quart de siècle.

Ainsi que nous venons de le voir l'étude critique des circonstances d'apparition du mongolisme amenait à envisager la possibilité d'une anomalie chromosomique relativement importante, du fait du grand nombre de gènes intéressés. De cette hypothèse découlait la recherche d'un équivalent du mongolisme dans la lignée animale et le seul exemple satisfaisant trouvé par nous fut celui des drosophiles triplo IV, qui comparées à des drosophiles normales ont une morphologie générale anormale, une hypoviabilité et une hypofertilité assez assez semblables à celles des mongoliens.

Cette simple analogie clinique renforçait grandement dans notre esprit la vraisemblance de l'hypothèse chromosomique et c'est l'ensemble de ces considérations qui nous amena dès 1958 à cultiver des fibroblastes d'enfants mongoliens pour observer leur garniture chromosomique.

CHAPITRE II LES CHROMOSOMES HUMAINS

I. — HISTORIQUE

L'étude des chromosomes humains est rendue particulièrement délicate du fait de leur nombre élevé, aussi bien que des difficultés d'obtention d'un matériel adéquat.

La définition du seul nombre chromosomique de notre espèce a donné lieu à de très nombreux travaux qu'il serait fastidieux d'énumérer tous, mais il est curieux de constater que ces recherches ont demandé plus d'un demi-siècle avant d'arriver à un résultat, définitif semble-t-il.

En 1891 von Hanseemann rapporte dans 3 cellules de tissu humain normal des nombres de 18, 24, et plus de 30 chromosomes. A partir de cette date les estimations varient selon les auteurs : Flemming (1898) et Duesberg (1906) proposent $2n = 24$; tandis que Moore et Arnold (1906) tiennent pour $2n = 32$ et que Wilcox (1900)

estime $2n = 36$. Par ailleurs, von Bardeleben en comptait 16 en 1897 et Guyer 22 en 1910. Finalement, dans son précis d'histologie de 1910, Branca se prononce pour $2n = 24$ en tant que chiffre somatique normal.

C'est au milieu de cette confusion due principalement à la mauvaise qualité des préparations réalisées sur des coupes trop minces pour pouvoir intéresser tous les chromosomes présents, que de Winiwarter rompant complètement avec les idées en cours, publie en 1912 son mémoire fondamental : « Etudes sur la Spermatogénèse humaine ».

Utilisant des coupes épaisses et ayant pratiqué de très nombreuses numérations, de Winiwarter présente ses observations que nous pouvons résumer schématiquement ainsi :

Stade cellulaire	Nombre de chromosomes						
	Haploïde			Diploïde			
	23	24	25	46	47	48	49
Spermatogonies				2	29	0	1
Spermatocytes I	1	57	2				
Spermatocytes II	10	15					
	11	72	2	2	29	1/117	

Nombre de mitoses observées par de Winiwarter d'après son mémoire de 1912.

Lorsque l'on sait que l'étude de coupes histologiques épaisses oblige à explorer la préparation sur plusieurs plans (en faisant varier la mise au point) et à recombinaison ensuite en une représentation plane les schémas ainsi obtenus dans l'espace, on comprend parfaitement le cri du cœur de de Winiwarter : « J'ai perdu un temps énorme à répéter des numérations fatigantes et, j'avoue aussi, très fastidieuses. Mais j'ai rencontré d'autre part quantité de faits nouveaux que j'estime importants » (p. 93) et de conclure après sa démonstration du nombre chromosomique $2n = 47$ chez l'homme et $2n = 48$ chez la femme :

« L'abondance des détails structuraux très fins que l'on ne relève d'habitude que sur un matériel propice, prouve aussi que j'étais placé dans des conditions exceptionnelles pour aboutir — j'en conclus que mes résultats, tout en différant de ceux de mes devanciers, ont néanmoins plus de chances d'être l'expression de la réalité des faits » (p. 149).

En conclusion, de Winiwarter en arrive à la description suivante : il existe 23 autosomes + 1 hétérosome (chromosome X) dans les spermatozoïdes, les formules diploïdes étant respectivement :

46 A + X chez l'homme

et 46 A + 2 X chez la femme

Il est absolument remarquable que malgré les difficultés énormes de cette recherche de Winiwarter soit arrivé à une « expression si proche de la réalité des faits ».

Neuf ans plus tard, Painter, découvre en 1921 le petit chromosome Y et porte (définitivement semble-t-il) le nombre diploïde de notre espèce à 48 dans les deux sexes, avec les formules classiques,

46 A + X + Y pour l'homme

46 A + X + X pour la femme

A partir de cette date, le nombre de 48 est constamment invoqué : Evans et Swezy (1929) Kemp (1939) Andres et Vogel (1936) King et Beams (1936) Koller (1937) Leo Sachs (1954) etc... et tous les manuels de génétique humaine l'admettent sans discussion.

En 1956 Tjio et Levan publièrent leur mémoire historique sur les chromosomes humains en culture de tissus.

Certes d'autres auteurs avaient déjà utilisé les cultures de tissus pour étudier les chromosomes humains, le premier en date étant probablement Kroutchov (1934), mais sans résultats appréciables, de même que Hsu (1952). L'immense mérite de Tjio et Levan est d'avoir à nouveau rectifié le nombre chromosomique de l'homme en l'établissant une fois pour toutes, à $2n = 46$ (cf. infra).

Cependant pour exacte qu'elle fut, la rectification de Tjio et Levan laissait un point dans l'ombre : Y a-t-il une différence entre le nombre diploïde de la lignée somatique et celui de la lignée sexuelle ?

En 1956, peu après la publication de Tjio et Levan, Ford et Hamerton reprirent l'étude des chromosomes des spermatoocytes humains en utilisant une nouvelle technique de séparation des cellules par dilacération des tubules et écrasement de la préparation après fixation. Cette méthode évite de « perdre » des chromosomes ainsi qu'il peut arriver dans les préparations histologiques classiques, lorsque le rasoir sépare malencontreusement un ou plusieurs chromosomes du reste de la mitose.

Les résultats de ces auteurs se résument ainsi :

Patient	Age	Spermatoocytes I contenant		
		22 bivalents ou moins	23 bivalents	22 bivalents + X + Y
N° 1	63 ans	9	81	11
N° 2	53 ans	3	39	11
N° 3	47 ans	2	29	3
		14	149	25

Enumération du nombre des masses présentes dans les spermatoocytes I, à des stades allant du diplotène à la Métaphase d'après Ford et Hamerton (1956).

Ces auteurs concluent que le nombre diploïde normal est bien de 46 comme signalé par Tjio et Levan et que la séparation précoce de l'X et de l'Y, déjà signalée par Koller en 1937 peut rendre compte des chiffres trop élevés de de Winiwarter ou de ses successeurs.

Cependant, Kodani en 1958 rapporte des observations sur les spermatoocytes de 23 individus mâles. Parmi 8 sujets blancs, 7 ont 46 chromosomes, le dernier en ayant 48. Chez 15 japonais Kodani en décompte 9 à 46 chromosomes, un à 47 et 5 à 48. Il en conclut qu'il existe 22 paires autosomiques identiques chez tous, mais qu'en plus de l'X et de l'Y il existe un petit chromosome accessoire qui peut être présent à simple ou à double exemplaire chez certains individus et être absent chez d'autres.

Ces faits ont été rapprochés par Böök, Fraccaro et Lindsten (1959) des observations de Melander (1950) chez un ver plat, *Polycelis tenuis*. Chez cet animal il existe des chromosomes accessoires qui sont plus ou moins limités à l'épithélium germinatif.

Cependant avant d'accepter cette hypothèse il faut souligner que :

1) les images publiées par Kodani sont loin de permettre une interprétation univoque, en raison des difficultés de ces études ;

2) l'origine des testicules étudiés par Kodani est inconnue, et si certains examens ont été faits chez des individus anormaux (mongoliens, maladies de Klinefelter, etc...), les résultats de cet auteur s'expliquent aisément ;

3) enfin la séparation précoce de l'X et de l'Y peut expliquer en partie ces chiffres trop élevés.

De toutes façons, si le nombre chromosomique est difficile à étudier dans la lignée germinale, et si quelques discussions subsistent encore à ce sujet, l'accord est unanime en ce qui concerne les chromosomes somatiques qui sont *toujours* au nombre de 46 chez tous les individus normaux.

II. — LES CHROMOSOMES SOMATIQUES DES SUJETS NORMAUX

A) LE NOMBRE CHROMOSOMIQUE DIPLOÏDE DES INDIVIDUS NORMAUX.

L'établissement du nombre chromosomique somatique peut être considéré comme définitif car il repose sur les observations d'expérimentateurs indépendants appliquant

des techniques différentes sur des tissus variés provenant d'individus de diverses races (blancs, noirs et jaunes).

Les différentes techniques ressortent de 3 types généraux.

— les cultures de tissus avec accumulation de mitoses par la colchicine (Tjio et Levan, Chu et Giles) ;

— les ponctions de la moelle osseuse avec incubation de courte durée dans un milieu colchiciné (Ford et coll., Jacobs et coll.) ;

— les cultures de tissus non colchicinées permettant d'étudier la morphologie normale des chromosomes (Lejeune, Gautier, Turpin).

Pour éviter une description fastidieuse des données publiées à ce jour, il est possible de compiler les résultats dans le tableau suivant :

L'ensemble de ces chiffres portant sur 105 individus avec une moyenne de 40 mitoses par individu établit définitivement le nombre normal à 46.

On remarquera cependant que l'un des groupes (observations de Ford et de Jacobs et Lajtha) présente une variance fort élevée alors que dans les autres groupes la variance du nombre chromosomique est quasi nulle, les quelques exceptions pouvant être rapportées à des accidents, spontanés ou artificiels.

L'explication des décomptes variables de Ford et coll. est peut être double :

1) la technique d'incubation des cellules médullaires dans un milieu colchiciné donne des mitoses souvent très

TABLEAU II. — Numérations chromosomiques effectuées sur 4.449 cellules somatiques de sujets normaux

Auteurs	Tissu prélevé	Technique d'examen	Nombre d'individus	Nombre de mitoses examinées	Nombre de mitoses comportant 45, 46 ou 47 chromosomes				
					— de 45	45	46	47	+ de 47
Tjio et Levan (1956)	Poumon foetal	Culture et colchicine	4	265			261	2	2
Bender (1957)	Rein	Culture et colchicine	1	974			974		
Tjio et Puck (1958)	Peau. Testicule. Ovaire. Col utérin. Poumon.	Culture et colchicine	13	1.719		1	1.717	1	
Ford, Jacobs et Lajtha (1958) ...	Moelle osseuse.	Incubation et colchicine	22	555	70	54	367	31	33
Lejeune, Gautier, Turpin (1959) ...	Fascia lata. Peau.	Culture sans colchicine	31	325			325		
Chu et Giles (1959)	Moelle osseuse. Peau. Thyroïde. Testicule. Poumon.	Culture et colchicine	34	611		3	602	6	
			105	4.449	70	58	4.246	40	35

difficiles à lire et une partie de la variance peut être ainsi ramenée à des erreurs matérielles ;

2) les moelles osseuses examinées proviennent souvent de sujets atteints de maladies sanguines, maladies qui peuvent entraîner on le sait une instabilité chromosomique dans le tissu hématopoïétique.

On peut en définitive considérer que dans les cellules fraîchement cultivées *in vitro*, le nombre chromosomique normal est toujours de 46 dans notre espèce.

B) ETUDE *IN VITRO* DES CHROMOSOMES HUMAINS NORMAUX.

Ainsi que nous l'avons fait remarquer les études des chromosomes somatiques humains sont réalisées sur des cellules isolées du corps — soit depuis peu d'heures (incubation avec colchicine de Ford et son école) soit après culture *in vitro*.

L'avantage évident de cette façon de faire est que les cellules étudiées sont isolées les unes des autres et réparties en une seule couche sur la lamelle microscopique. Un tel matériel permet d'éviter les difficultés rencontrées lors des coupes histologiques : superpositions d'images, pertes d'éléments se trouvant au delà des limites de section, etc.... De plus, le fait de manipuler des cellules vivantes permet de les fixer au stade le plus propice à l'observation et d'obtenir une quantité illimitée (théoriquement du moins) de mitoses à partir d'un fragment aussi réduit que l'on veut.

Nous n'entreprendrons pas de décrire ici les différentes techniques utilisées dans les laboratoires étrangers et dont on trouvera toutes les références dans la bibliographie de ce travail. Plus précisément nous exposerons la technique de culture des cellules, de dispersion des chromosomes et de coloration qui nous est propre. Les différentes étapes de ce processus ont été mises au point après de longs tâtonnements et l'ensemble de la technique est le fruit de la collaboration active du Prof. R. Turpin et de Mademoiselle le Dr M. Gautier avec l'auteur. Nous tenons à saisir ici l'occasion d'exprimer à Madame Macé, collaboratrice technique de notre laboratoire, toute notre reconnaissance pour son intelligent et efficace dévouement lors des pénibles essais du début.

TECHNIQUE PERSONNELLE

Les principaux éléments de cette technique ont été précédemment publiés : Lejeune, Gautier, Turpin (1959) (a) et Lejeune, Turpin, Gautier, 1959 (c) mais quelques améliorations ont été apportées aux manipulations depuis cette date.

a) Prélèvement.

D'une façon générale tout tissu, prélevé stérilement est susceptible de donner des cultures utilisables. Cependant l'expérience nous a montré que le tissu conjonctif pousse plus vite que tout autre, ce qui nous fait préférer les aponévroses péri-musculaires comme matériel de choix.

Le fragment, de quelques 3 à 4 mm de côté est prélevé sous anesthésie générale ou locale à distance (pour éviter la présence d'anesthésique dans le fragment).

Le fragment est déposé sur une compresse stérile que le chirurgien referme ensuite et dépose dans une boîte de Pétri contenant 5 à 7 cc de sérum physiologique.

La boîte de Pétri, fermée et enveloppée convenablement peut être conservée ainsi pendant 24 heures ou même 48, en cas de nécessité. Un tel délai n'est cependant pas souhaitable. De toutes façons le transport ne doit pas entraîner de refroidissement notable, le fragment devant être conservé à la température ambiante (*ni étuve, ni glacière*). Le mode de transport importe peu et les longs trajets par avion sont parfaitement possibles.

b) Mise en culture.

Au laboratoire le fragment est lavé dans le sérum physiologique et divisé avec des bistouris neufs en petits explants de 1 mm de côté environ.

La culture proprement dite est réalisée dans des tubes en pyrex à évidement latéral dans lequel vient se loger une lamelle couvre objet (tubes à cultures de tissus de type Institut Pasteur, maison Verrefer). Toute la verrerie doit être en verre pyrex et lavée très soigneusement (éviter les détergents de synthèse), rincée plusieurs fois à l'eau distillée et stérilisée à l'autoclave.

Les milieux sont mis en place avec des pipettes Pasteur ne servant qu'une seule fois et les explants sont manipulés avec des pipettes identiques mais à bout recourbé.

La mise en culture proprement dite consiste à étendre sur la lamelle couvre-objet, logée dans son tube, une goutte de plasma de coq (*). On dépose ensuite les explants (2 à 3 par lamelle) sur ce film de plasma. A ce moment, l'adjonction d'une goutte d'extrait embryonnaire (**) coagule le plasma et fixe les explants sur le verre.

On abandonne alors les tubes, bouchés au caoutchouc gris non toxique, pendant quelques heures, ou au besoin

(*) Ce plasma de coq est obtenu par ponction de la veine marginale de l'aile, et aspiration du sang dans une seringue de 20 cc contenant 1 cc d'héparine. Le sang est immédiatement centrifugé à 3.000 tours/min. pendant 10' et le plasma conservé à la glacière en tube stérile hermétiquement clos.

(**) L'extrait embryonnaire, obtenu à partir d'œufs incubés 9 à 10 jours est en réalité le surnageant du broyat, dilué avec la solution de Hanks en proportion 1 : 1.

une nuit dans l'étuve à 37°. Après ce laps de temps on ajoute le milieu de culture.

Ce milieu se compose, pour un tube, de

— 5 gouttes de sérum humain (de préférence provenant de sujet de groupe AB),

— 5 gouttes de la solution de Hanks (Institut Pasteur)

: Pénicilline : 200 U.O./cm³,

contenant : Streptomycine : 50 µg/cm³,

: Chloramphénicol : 5 µg/cm³,

— et 2 gouttes d'extrait embryonnaire.

Après un temps variable, de 4 à 6 jours, on observe la croissance d'une couronne de fibroblastes autour des explants.

Ceux-ci sont alors enlevés et transférés dans d'autres tubes selon la technique ci-dessus, si l'on désire continuer la culture.

Il est toujours prudent de maintenir simultanément au moins trois tubes par biopsie, ce qui permet d'obtenir des lignées cellulaires parallèles mais indépendantes. Ce dernier fait est important pour pouvoir éliminer à coup sûr la possibilité d'une mutation chromosomique « *in vitro* ».

c) Accumulation des mitoses.

De nombreux auteurs utilisent les propriétés mitostatiques de la Colchicine découvertes par Gavaudan et coll. en 1937. En effet, l'inhibition du fuseau provoquée par cette drogue permet d'obtenir une importante accumulation de cellules en métaphase.

Cependant, cette drogue nous semble modifier la résistance mécanique des chromosomes et perturber leur morphologie. De plus une séparation précoce des centromères ou même une fragmentation des chromosomes à leur niveau viennent compliquer les comptages et sont probablement la cause des variations du nombre chromosomique rapportées par certains auteurs (Ford et Jacobs ; Jacobs et Strong). Nous n'utilisons donc pas cette substance et employons la technique suivante.

24 à 48 heures après enlèvement de l'explant, une croissance satisfaisante entraîne l'acidification du milieu. Le moment exact du nourrissage est décidé en fonction de l'aspect de la culture et de la coloration de l'indicateur de pH contenu dans la solution de Hanks, qui vire au jaune lorsque le milieu devient acide.

A ce moment le pH est ajusté par addition de quelques gouttes de solution de Hanks et l'on ajoute 2 gouttes d'extrait embryonnaire de poulet.

Après une nouvelle incubation de 16 heures, les lamelles sont retirées et l'on observe alors un très grand nombre

de mitoses, les stades les plus fréquents étant des prophases tardives et des pro-métaphases.

Il nous semble que la période d'acidité du milieu permet une synchronisation des divisions cellulaires, que l'extrait embryonnaire vient secondairement stimuler.

Pour éviter toute possibilité de variabilité chromosomique résultant des conditions anormales de la culture *in vitro*, seules les toutes premières pousses (moins de 15 jours *in vitro*) sont analysées. Il est à remarquer cependant que plusieurs lignées cellulaires ont pu être maintenues fort longtemps (6 à 7 mois) sans entraîner d'anomalie chromosomique décelable. Cependant, par prudence, seules les cultures très récentes sont considérées comme représentant un échantillon fidèle des tissus de l'individu examiné. Par ailleurs la convergence des résultats observés dans des lignées parallèles mais indépendantes, permet de s'assurer qu'aucun changement morphologique ne s'est produit *in vitro*.

d) Dispersion des chromosomes.

Dans les mitoses non traitées, les chromosomes sont plus ou moins superposés et forment une masse au sein de laquelle il est fort difficile de les reconnaître individuellement.

En 1952, Hsu s'aperçut qu'un passage des préparations dans un milieu hypotonique avant la fixation permettait, par le gonflement cellulaire qu'il entraîne, une excellente séparation des chromosomes qui s'écartent les uns des autres, surtout lorsqu'ils se trouvent au stade de pro-métaphase.

A la suite de Hsu, de nombreux auteurs ont proposé diverses solutions salines hypotoniques pour réaliser cette dispersion des chromosomes (Tjio et Levan 1956) (Ford et Hamerton 1956). Cependant l'usage des solutions salines hypotoniques risque de léser la morphologie fine des chromosomes et nous préférons utiliser une solution étendue de sérum humain. Pour ce faire, sitôt retirées du tube de culture, les lamelles sont plongées dans une solution :

sérum humain une partie

eau pure, neutre, 5 parties.

pendant 35 minutes, la solution étant maintenue à l'étuve à 37°.

e) Fixation.

Une fois retirées de la solution hypotonique les lamelles sont plongées dans la solution de Carnoy

Chloroforme 3 parties

Acide acétique 1 partie

Alcool éthylique absolu 6 parties

pendant quarante cinq minutes.

f) **Aplatissement des préparations.**

La facilité de lecture des préparations chromosomiques dépend non seulement de la dispersion des chromosomes, mais aussi de leur situation dans l'espace. Une répartition sur un seul et même plan rend fort aisée l'observation visuelle et constitue en fait une condition sine qua non de la qualité des photographies.

Cette mise de tous les chromosomes sur un même plan peut être réalisée par écrasement progressif mais ferme de la préparation (squash technique) (Ford et coll, Tjio et coll, etc). Cette pratique nous semble cependant à déconseiller du fait de ruptures chromosomiques possibles ou même de perte d'un chromosome, chassé au loin. Pour éviter ces dangers de l'écrasement, nous laissons simplement *sécher à l'air libre* les préparations sortant du Carnoy. Ce séchage de 10' à 20' (cellules endessus) décrit par Ruffels et Siminovitch (1958), réalise, sans aucune détérioration du matériel chromosomique, une planéité parfaite, sans risque de perte d'éléments.

g) **Coloration.**

Au lieu de l'orcéine, exclusivement utilisée par les auteurs anglo-saxons, nous avons mis au point une méthode originale qui permet de colorer très intensément les chromosomes et de différencier l'euchromatine, qui apparaît violet pourpre de l'hétéro-chromatine présente (trabans) qui apparaît gris bleuté. Par ailleurs, le contraste obtenu entre le fond absolument incolore et le violet pourpre des chromosomes facilite grandement l'observation et la prise de clichés photographiques (en lumière jaune verte de préférence).

Les étapes de la coloration sont les suivantes :

1° *Hydrolyse* : Les lamelles sont plongées, cellules en dessus, dans un godet contenant de l'acide chlorhydrique normal, maintenu à 60° centigrades. 7 minutes 1/2 suffisent pour éliminer toute structure cytoplasmique colorable. Au bout de ce temps les lamelles sont soigneusement rincées à l'eau pure, neutre, (eau de source).

2° Coloration au *bleu de Unna*. Plonger les lamelles, (toujours cellules en dessus) dans une solution de

1 vol. bleu de Unna R.A.L. (solution du commerce)

4 vol. eau neutre

pendant 10 minutes.

3° Retirer et rincer très légèrement à l'eau neutre pour éliminer l'excès de colorant.

4° Laisser sécher à l'air libre jusqu'à dessiccation complète (5 à 10 minutes). Ce dernier temps permet

d'éviter le passage classique dans l'alcool éthylique qui risque d'enlever une partie du colorant fixé sur les chromosomes.

On monte ensuite la préparation sur lame, cellules entre lame et lamelle, dans du baume du Canada après passage dans le toluène pour éviter les bulles d'air.

h) **Observations.**

Les meilleures mitoses, c'est-à-dire les plus lisibles sont alors sélectionnées au faible grossissement (obj. $\times 8$) puis photographiées sur microfilm Kodak 24 $\times$ 36 (obj. immersion 100, grossissement effectif sur le film de $\times 375$).

Les négatifs sont ensuite agrandis d'un facteur $\times 8$ pour donner un agrandissement terminal sur le positif de 3.000 environ. Tous les comptages et surtout toutes les études caryotypiques sont effectués sur ces photographies.

Par ailleurs de nombreuses mitoses sont comptées directement sous le microscope et dessinées. Cependant bien qu'absolument concordants avec ceux des documents photographiques ces résultats ne sont enregistrés qu'à titre indicatif. La question primordiale : caryotype normal ou caryotype pathologique n'étant tranchée que sur documents photographiques.

C. — MORPHOLOGIE DES 46 CHROMOSOMES SOMATIQUES HUMAINS NORMAUX.

L'observation visuelle, patiente et minutieuse permet de se familiariser avec la morphologie des chromosomes et de pouvoir identifier la plupart d'entre eux sous le microscope. Cependant, lorsqu'il s'agit des chromosomes moyens, il s'avère impossible de reconstituer les paires si l'on ne dispose pas de photographies correctes.

En effet, la reconstitution des paires chromosomiques oblige à découper chaque chromosome sur un positif et de comparer ensuite, deux à deux, les petits éléments ainsi obtenus. Bien que cette pratique nécessite une certaine habitude et comporte malheureusement une certaine part d'appréciation personnelle, deux personnes entraînées aboutissent toujours à des classifications identiques.

La classification que nous avons établie (Lejeune, Turpin, Gautier 1959 (d)) diffère quelque peu des premières observations de Tjio et Levan 1956 et de celles de Ford et Jacobs 1958 et de Chu et Giles 1959. Ces différences notables sur les tables (1) et (2) tiennent au fait que notre classification combine les deux données fondamentales ; longueur relative (en % du génome d'une cellule haploïde neutre : 22 A + X) et position du centromère.

Cette dernière position est définie par le rapport

Type	Longueur			Indice centromérique			Appellation			
	Tjio	Chu	Lejeune	Tjio	Chu	Lejeune	Tjio	Chu	Ford	S. S.
G1	9,6	9,5	8,7	0,48	0,48	0,47	1	1	1	1
G2	8,7	9,2	8,4	0,39	0,40	0,39	2	2	2	2
G3	7,4	7,6	6,7	0,45	0,46	0,45	3	3	3	3
G4	6,8	6,6	6,2	0,26	0,25	0,25	4	4	4	4
G5	6,2	6,1	5,9	0,24	0,24	0,25	5	5	5	5
M1	5,8	5,9	5,6	0,37	0,36	0,37	6	6	7	6
M2	5,0	5,5	5,1	0,43	0,34	0,35	7	7	8	7
M3	4,7	4,9	4,7	0,40	0,37	0,34	8	8	9	9
M4	4,7	4,6	4,4	0,34	0,32	0,38	9	11	11	11
Md1	4,6	4,9	4,8	0,29	0,29	0,29	10	9	10	8
Md2	4,6	4,7	4,5	0,26	0,30	0,26	11	10	12	10
Md3	4,5	4,5	4,2	0,24	0,24	0,26	12	12	13	12
T1	3,7	3,6	3,1	0,11	0,09	0,13	18	14	14	13
T2	3,4	3,4	3,2	0,12	0,09	0,12	19	13	15	14
T3	3,1	3,3	3,3	0,09	0,08	0,09	20	15	16	15
P1	3,1	3,2	2,9	0,26	0,33	0,22	14	16	17	17
P2	2,6	2,6	2,6	0,21	0,21	0,20	15	18	18	18
C1	3,4	2,8	2,9	0,36	0,38	0,40	13	17	19	16
C2	2,3	2,3	2,2	0,41	0,34	0,41	16	19	20	19
C3	2,2	2,0	2,0	0,43	0,44	0,43	17	20	21	20
Vh	1,9	1,6	1,3	0,21	0,13	0,30	21	21	22	21
Vs	1,8	1,3	1,5	0,23	0,14	0,20	22	22	23	22
X	6,3	?	5,8	0,34	0,35	0,31	X	X	X	X
Y	2,0	?	1,8	0	0	0	Y	Y	Y	Y

TABLEAU III. — Classifications des chromosomes humains

Tjio : données de Tjio et Puck (1958).

Chu : données de Chu et Giles (1959).

Lejeune : données personnelles (moyennes calculées sur dix cellules).

Ford : données de Ford et Jacobs (1958).

S. S. : Système standard adopté lors de la Conférence de Denver (avril 1960).

Ce système ne tient pas compte de la position du centromère et ordonne les chromosomes, exclusivement en fonction de leur longueur relative.

Remarque : Les différences entre les mesures de Tjio et de Chu et les nôtres dépendent d'une part de l'usage de la colchicine par ces auteurs, et d'autre part de l'étalon de mesure utilisé ($\frac{x}{22A + X}$) dans notre travail et ($\frac{x}{22A}$) pour Tjio et Chu

bras court

Ic = $\frac{\text{longueur totale du chromosome, ou indice centromérique, le chiffre obtenu variant donc entre 0 et } 1/2}{\text{longueur relative (pourcentage du génome haploïde } 22A X)}$

longueur totale du chromosome, ou indice centromérique, le chiffre obtenu variant donc entre 0 et 1/2 — 1/2 correspondant à un centromère médian, et 0 à un centromère absolument terminal (chromosome Y par exemple). Ces deux mesures, longueur relative et indice centromérique permettent de définir 7 groupes bien distincts au sein desquels il est très aisé de classer un chromosome donné (Tableau III). Reste ensuite à lui assigner un rang dans son groupe ce qui se fait par simple comparaison de taille. La table ci-dessous montre les données sur lesquelles est établie la présente classification.

Le premier groupe de grands chromosomes dont la taille varie de 6 à 9 % est très aisément identifiable. Le plus grand G₁ a un centromère franchement médian ; le second, G₂, très légèrement plus petit possède un centromère un peu distal, tandis que G₃ a un centromère quasi médian lui aussi ; G₄ et G₅ se distinguent par un centromère nettement distal.

Le second groupe, de taille allant de 4,4 à 5,6 %

TABLEAU IV. — Détermination des groupes en fonction de la taille et de la position du centromère

		G ₄ G ₅	X	G ₁ G ₂ G ₃
9 %				
6 %		Md ₁ Md ₂ Md ₃	M ₁ M ₂ M ₃ M ₄	
4 %	T ₁ T ₂ T ₃	P ₁ P ₂		C ₁ C ₂ C ₃
2 %	Vh Vs Y			
		0,2	0,3	0,4 0,5

Indice centromérique
bras court
rapport $\frac{\text{longueur totale de l'élément}}{\text{bras court}}$

comprend 4 paires à centromère sub-médian (Ic entre 0,35 et 0,40) ce sont dans l'ordre de taille M₁, M₂, M₃, M₄.

Le troisième groupe comprend trois paires à centromère distal (Ic entre 0,26 et 0,29). Ce sont Md₁, Md₂, Md₃.

Le quatrième groupe comprend trois paires acro-cen-

triques d'une longueur de 3 % environ. La première T_1 , présente un très petit segment euchromatique au delà du centromère et deux bras hétérochromatiques bien individualisés, terminés par un satellite hétérochromatique lui aussi (traban). T_2 a des trabans plus petits et T_3 n'a pas de prolongements hétérochromatiques décelables mais de très petits bras chromatiques.

Le cinquième groupe comprend deux petites paires (P_1 et P_2) de 2,9 et 2,6 % de longueur à centromère franchement distal (Ic 0,23 et 0,21).

Le sixième groupe est composé de trois paires à centromère sub-médian leur conférant une forme de croix de Saint André. L'une C_1 (2,9 % $Ic = 0,40$) est plus grande que les deux autres (C_2 , 2,2 % et $Ic = 0,42$ et $C_3 = 2,0$ % et $Ic = 0,43$).

Pour terminer, 2 paires de petits acro-centriques, en forme de V sont bien reconnaissables, l'une V_h mesurant 1,3 % et ayant de petits bras hétérochromatiques (trabans) bien développés et l'autre, V_s n'ayant pas d'hétérochromatine décelable mais présentant au delà du centromère de très petits bras chromatiques (fig. 5 et 6).

Les chromosomes sexuels sont assez aisément identifiables chez l'homme, du fait de leur dimorphisme évident. L' X est un chromosome de taille moyenne (5,8 %), à centromère assez médian ($Ic = 0,32$). Sa détection est réalisée par exclusion, après appariement des autres chromosomes moyens. Il est à noter qu'il existe fort souvent un doute sur l'identité de ce chromosome ce qui rend compte d'une discordance relative des mesures des différents auteurs (confusion possible avec la paire M_1).

Par contre l' Y est reconnaissable sans ambiguïté dans les préparations parfaites. Il s'agit d'un très petit chromosome (de la taille des V) à centromère quasi terminal. Aucun segment chromatique ou hétérochromatique n'est décelé au delà du centromère ; sa taille varie de 1 à 2 %.

Cette description succincte de la morphologie des chromosomes humains normaux permet de comprendre comment le diagnostic du sexe chromosomique peut être facilement affirmé.

FIG. 5.

- a) Chromosomes d'une cellule d'un garçon normal.
b) Caryotype mâle normal 44AXY.





FIG. 6 a. — Chromosomes d'une cellule d'une fille normale.

FIG. 6 b. — Caryotype féminin normal 44XX.

Chez la femme il existe 16 chromosomes moyens (8 M, 6 Md et 2 X) et quatre très petits (2 Vh et 2 Vs) en dehors des autres groupes.

Chez l'homme, on trouve 15 chromosomes moyens seulement (les 8 M et les 6 Md plus 1 seul X) alors qu'on détecte 5 très petits, 2 Vh, 2 Vs et 1 Y.

Cette méthode de diagnostic chromosomique du sexe a déjà rendu les plus grands services dans l'étude des cas d'intersexualité (Syndrome de Klinefelter, Jacobs et Strong 1959) (Syndrome de Turner, Ford, Jones, Polani et coll. 1959). Pseudo-hermaphrodisme masculin (Lejeune, Turpin, Gautier 1960 (a) et Syndrome de Klinefelter à 46 chromosomes (Lejeune, Turpin, Decourt 1960 (b).

D — LES CHROMOSOMES SOMATIQUES DES ENFANTS MONGOLIENS.

Ainsi que nous l'avons signalé à la fin du Chapitre I, l'hypothèse d'une anomalie chromosomique, cause du mongolisme, nous semblait digne d'être vérifiée.

Dès août 1958 un cas de mongolisme fut suffisamment bien étudié pour nous permettre de dénombrer 47 chromosomes au lieu de 46. A cette date le diagnostic précis de l'anomalie n'était pas encore techniquement possible (imperfection des colorations) et deux possibilités étaient envisagées : chromosome surnuméraire, ou rupture préférentielle d'un « point faible » d'un chromosome G₁. Ces spéculations furent d'ailleurs discutées peu après le Congrès de Génétique de Montréal, lors d'un Séminaire donné au Laboratoire de Génétique de la Mac Gill University of Montréal.

En janvier 1959 l'étude de deux nouveaux cas de mongolisme et l'amélioration de la technique de préparation nous permettait d'affirmer chez trois garçons mongoliens la présence de 47 chromosomes, ce chiffre anormal résultant d'un chromosome acrocentrique très petit en surnombre. On décomptait en effet 6 petits V au lieu de 5 normalement (Lejeune, Gautier, Turpin (a).

En février, sept cas, 4 garçons et 3 filles révélaient la même anomalie et le 16 mars 1959 l'étude de neuf enfants mongoliens au total (5 ♂ et 4 ♀) permettait d'affirmer l'existence du 47^e chromosome et d'envisager son origine par ségrégation irrégulière d'une des paires V (Lejeune, Gautier, Turpin (b). Peu après, l'identification du surnuméraire comme étant morphologiquement identique aux éléments de la paire Vh (Lejeune, Turpin, Gautier 1959 (d) permettait d'envisager le mongolisme comme le premier exemple de Trisomie découvert dans notre espèce. (fig. 7 et 8).



FIG. 7a. — Chromosomes d'une cellule d'un garçon mongolien.

FIG. 7b. — Caryotype mongolien masculin 44AXY + Vh.

Des confirmations de ces observations furent rapidement publiées par les laboratoires étrangers : Ford, Jones, Miller, Mittowoch, Penrose, Ridler et Shapiro, 1959, sur un cas de mongolisme associé au syndrome de Klinefelter — Jacobs, Baikie, Court Brown et Strong, 1959, sur six cas de mongolisme — Böök, Fraccaro et Lindsten, 1959, sur trois cas et tout dernièrement, en Amérique, Tjio et Puck, 1960 et Chu et Giles, 1960.

Depuis ces publications le nombre des mongoliens examinés tant en France, qu'en Suède, en Angleterre et aux U.S.A. s'élève maintenant d'après des communications orales des divers laboratoires à plus de 80. Tous ces individus mongoliens présentent une trisomie pour le chromosome Vh.

Il semble donc définitivement établi qu'il existe un parallélisme strict entre le syndrome clinique : (Mongolisme) et le caryotype (trisomie Vh).

Très récemment cependant deux exceptions ont été découvertes, de mongoliens à 46 chromosomes. Ces deux exceptions confirment en fait l'hypothèse de la trisomie. En effet dans le cas publié par Ford, Polani et coll. (1960) il s'agit d'une fillette mongolienne présentant un caryotype apparemment normal et 2 chromosomes Vh seulement. Cependant on remarque que l'un des télacentriques (T₁ ou T₂ de notre classification) présente au lieu et place des petits bras hétérochromatiques habituels, des bras euchromatiques bien développés, laissant supposer aux auteurs qu'il s'agit d'une translocation du Vh surnuméraire sur un télacentrique réalisant un nouveau chromosome par fusion centromérique. Ainsi, cette enfant se trouverait bien être trisomique pour le chromosome Vh bien que le Vh surnuméraire ait perdu son individualité.

Cette translocation observée par les auteurs anglais est le second cas connu dans notre espèce. En effet, le premier cas fut découvert dans notre laboratoire (Turpin, Lejeune, Lafourcade et Gautier, 1959) et intéressait dans ce cas un élément Vs et un élément T₁, réunis eux aussi en un seul élément par fusion centromérique. Dans ce cas le nombre chromosomique se trouvait réduit à 45 et l'anomalie fort curieuse de l'enfant fut appelée Polydyspondylie en raison des anomalies vertébrales multiples constatées.

Le second cas de mongolisme à 46 chromosomes (Communication personnelle du Prof. Böök, d'Upsala) concerne une fille présentant un seul chromosome Vh et un iso-chromosome formé probablement de 2 Vh accolés l'un à l'autre par division transversale du centromère.

Ces deux exceptions à la loi générale de la Trisomie Vh confirment donc la réalité du déterminisme chromoso-



FIG. 8 a. — Chromosome d'une cellule d'une fille mongolienne.

	Nombre de mitoses observées de Nombre de chromosomes			Nature du surnuméraire
	46	47	48	
Garçons	9. Ri... J. F.	11		Vh
	20. Lar...	9		Vh
	22. Ch... Al.	7		Vh
	23. St... Do.	4		Vh
	35. Wa... G. (*)	8		Vh
	40. Ben... H.	15		Vh
	43. Com... D.	7		Vh
	58. Bra... J.	6		Vh
	61. Hab... P.	9		Vh
	72. Bea... L.	12		Vh
		80		
Filles	27. Ha... Pa.	5		Vh
	20. Gu... Ni.	8		Vh
	32. Lus... Ca.	4		Vh
	34. Leu... V.	4		Vh
	66. Sui... F.	9		Vh
	73. Bri... M.	15		Vh
	Seg...	4		Vh
		49		

Total : 129

N. B. — Ces chiffres se réfèrent à des cellules photographiées dont le caryotype a pu être établi sans ambiguïté. Il semble préférable en effet de rechercher la qualité des préparations plutôt que leur nombre.

(*) Ce sujet possède un frère jumeau dizygote normal (Obs. n° 36) présentant 46 chromosomes normaux

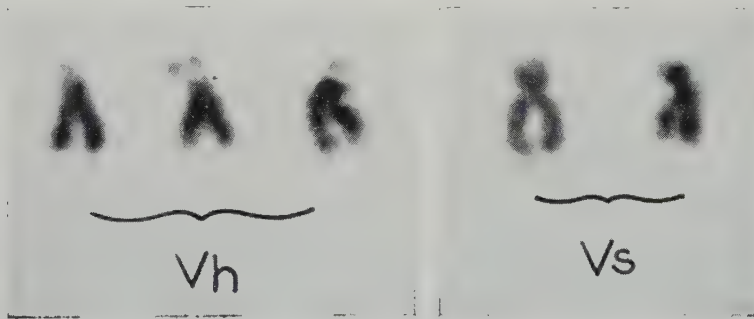


FIG. 8 b. — Trisomie Vh (G = 6.000 environ).

mique du Mongolisme et permettent de conclure que le syndrome clinique dépend sûrement d'un surdosage génique, quoique certains effets de positions dans les deux cas de translocations sus-mentionnés puissent peut-être être décelés ainsi qu'il en était pour la Polydysspondylie.

Il est très difficile d'établir à l'heure actuelle un bilan précis du nombre de sujets mongoliens étudiés de par le monde, aussi bien que du nombre de mitoses qui ont été examinées.

Dans notre laboratoire, les examens portent à ce jour (23 janvier 1960) sur 16 sujets, tous porteurs de la trisomie Vh.

En conclusion il faut reconnaître que malgré l'accord général sur la trisomie mongolienne, il est à l'heure actuelle impossible de prouver définitivement que le chromosome surnuméraire des enfants mongoliens soit un chromosome Vh rigoureusement normal. Seule l'observation de trivalents lors de la méiose chez un enfant mongolien apporterait un argument convaincant.

Nous pouvons simplement dire que le surnuméraire du mongolisme est morphologiquement identique à un chromosome Vh normal et que les trois éléments ainsi rencontré ne peuvent être différenciés les uns des autres.

CHAPITRE III

LE MONGOLISME, TRISOMIE DÉGRESSIVE

La présence d'un chromosome surnuméraire chez les enfants mongoliens permet de penser que la cause même de la maladie est à chercher dans le surdosage génique résultant de la trisomie pour le chromosome Vh. Les effets défavorables d'une duplication d'un segment de la garniture chromosomique ne sont pas rares et nous pouvons brièvement en rappeler quelques exemples connus depuis de longues années.

A — QUELQUES CAS EXPERIMENTAUX DE TRISOMIE

Le premier cas connu est probablement celui d'*Enothera lata*, variant de *Enothera Lamarkiana* découvert par Hugo de Vries — *Enothera Lamarkiana* possède 14 chromosomes et fabrique des gamètes en possédant 7. Il arrive cependant que l'un des chromosomes soit doublé dans un gamète qui, fécondé par un gamète normal, donne alors une plante à 15 chromosomes. Cette dernière est douée d'une vigueur et d'une fertilité nettement inférieures à celles de la plante diploïde normale et ne peut guère se reproduire dans les conditions naturelles. Le nom de mutation dégressive proposé par de Vries, nous semble très évocateur et c'est en souvenir de cette première trisomie connue, que nous proposons d'appeler le mongolisme une trisomie dégressive.

Chez la drosophile le cas bien connu des Triplo IV décrit par Briggs correspond lui aussi fort bien au syndrome mongolien. Les Triplo IV ont en effet des yeux petits, des ailes un peu anormales et la formation du trident est supprimée chez elles. De plus, on constate une couleur plus foncée du corps, et fait principal, une réduction de la taille et du poids et surtout de la viabilité (Li, 1927). Grosso modo, les caractères qui différencient une Triplo IV d'une drosophile normale sont des variantes de la norme, accumulées chez un même individu, exactement comme dans le cas du mongolisme où l'accumulation des petits signes décrits au chapitre I donne son individualité au syndrome.

Il serait cependant difficile d'affirmer que les Triplo IV soient des mouches « mongoliennes », d'autant que le signe majeur de l'affection chez l'homme, la débilité mentale, ne peut être testée chez cet animal. Pourtant, ainsi que nous l'avons signalé précédemment c'est cette analogie entre Triplo IV et mongolisme qui nous a en partie amenés à entreprendre nos recherches.

Bien qu'il s'agisse ici d'un mécanisme chromosomique différent nous voudrions rapprocher le cas du gène Bar, ou plutôt de la duplication Bar, de ces observations de Trisomie. En effet les conséquences morphologiques de cette duplication ne sont peut être pas dues à un effet de position comme l'ont pensé certains auteurs, mais à un effet de surdosage génique dont nous reparlerons tout à l'heure.

B — L'HYPOTHESE DE LA TRISOMIE DÉGRESSIVE Vh

Il est communément accepté que les trisomies connues chez l'animal d'expérience résultent d'une non disjonction des éléments homologues accolés lors de la méiose. Les données actuelles concernant le mongolisme permettent de penser qu'il s'agit bien ici aussi d'une non-disjonction primaire, mais aucune preuve directe n'en peut être apportée.

Cependant, il est possible d'examiner dans quelle mesure la non-disjonction primaire d'une paire Vh permettrait de rendre compte des diverses particularités de la maladie.

Reprenant brièvement les caractères particuliers de la maladie mongolienne exposés au chapitre I nous pouvons passer en revue : les données gemellaires, la notion de fréquence, l'influence du vieillissement maternel, les possibilités de reproduction des filles mongoliennes, etc...

a) *Les données gemellaires* (Ch. I, § IIIc) s'accordent entièrement avec l'hypothèse d'une trisomie puisque les monozygotes issus d'un même œuf fécondé doivent avoir exactement la même garniture chromosomique. Par contre la discordance entre dizygotes s'explique par le fait que l'un d'entre eux provient d'un ovule diploïde pour Vh et normalement haploïde pour le reste du caryotype, alors que le jumeau normal à toutes chances d'être issu d'un ovule haploïde normal. Ce fait a d'ailleurs été constaté par nous : couple gemellaire dans lequel le mongolien, trisomique Vh, porte 47 chromosomes, alors que son co-jumeau dizygote normal possède 46 chromosomes normaux.

b) *La notion de fréquence.*

Nous avons avancé précédemment que la fréquence du mongolisme était trop élevée (1/500 environ) pour

correspondre à une mutation dominante classique. En fait, les non-disjonctions primaires (ou ségrégation méiotique anormale) sont beaucoup plus fréquentes que les mutations et s'élèvent par exemple chez *Drosophila melanogaster* dans une expérience de Mavor à 6×10^{-4} et à 7×10^{-4} dans une expérience de Patterson.

Cette fréquence de 7 pour 10.000 est évidemment inférieure aux quelques 20 pour 10.000 trouvés dans le mongolisme, mais s'accorde mieux avec cette dernière valeur que les chiffres observés pour les mutations punctuelles de l'ordre de 2×10^{-5} .

c) Effet de l'âge maternel (Ch. I, § III b).

L'accroissement de fréquence du mongolisme en fonction du vieillissement maternel peut être rapproché des observations expérimentales sur la non-disjonction chez la drosophile.

En effet, Patterson, Brewster et Winchester, 1932, utilisent des femelles vierges à X marqués maintenues dans des tubes surpeuplés (pour éviter la ponte) et après un nombre de jours variable les irradient puis les croisent à des mâles sauvages. Cet artifice permet la rétention d'ovules mûrs chez les femelles, ce qui se révèle indispensable chez la *Drosophile*. En effet, l'ovogenèse étant continue chez cet animal, seule la rétention ovulaire forcée permet d'étudier l'effet du vieillissement de l'œuf. (fig. 9).

En définitive, ces auteurs arrivent à la conclusion que l'ovule mûr est d'autant plus sensible aux R. X. qu'il est resté plus longtemps dans les organes femelles avant la fécondation, qui suit l'irradiation. Cette sensibilité semble d'ailleurs passer par un maximum pour les œufs pondus vers le 8^e jour après l'éclosion de la femelle et décroître ensuite. Ceci s'explique par le fait que, passé le 6^e jour, les ovules mûrs commencent à dégénérer et sont progressivement remplacés par des ovules néoformés.

Par contre, les données de ces auteurs n'apportent aucune indication de l'augmentation de fréquence de la non-disjonction en fonction du vieillissement de l'œuf lorsque celui-ci n'est pas irradié.

On peut retenir cependant de ces faits qu'un ovule mûr vieilli est beaucoup plus sensible à la non-disjonction induite par les R.X. qu'un ovule fraîchement dérivé des cellules souches. Bien qu'il soit difficile d'extrapoler de la *drosophile* femelle à la femme il est bon de rappeler que chez cette dernière tous les ovocytes sont déjà individualisés dès les premiers mois de la vie. Ainsi un ovule émis par une femme de 45 ans provient d'une cellule individuelle ayant persisté comme telle (sans divisions)

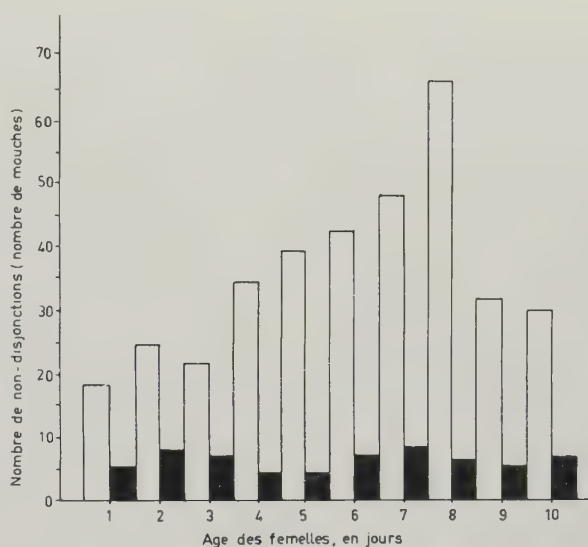


FIG. 9. — Age des femelles, en jours
Effet du vieillissement et de l'irradiation X sur la non disjonction.

Les rectangles clairs représentent les séries irradiées.

Les rectangles noirs représentent les séries témoins (d'après PATTERSON et coll., 1932)

pendant 45 années, et donc soumise à de très nombreuses influences mutagènes possibles.

Il n'est donc pas exclu, en fonction des destinées différentes de l'ovule chez la drosophile et chez la femme qu'il soit fort difficile de mettre en évidence chez l'insecte un phénomène particulièrement frappant dans notre espèce.

d) Enfin, la trisomie dégressive rend compte des rares cas de reproduction d'une femme mongolienne (Ch. I, § III, f). En effet la méiose chez les triploïdes conduit obligatoirement à une ségrégation irrégulière des trois exemplaires présents.

C'est ainsi qu'une mongolienne (44 A, X, X, + Vh) fabriquera deux types de gamètes : (22A, X) et (22A, X + Vh) ; le premier étant normal et le second étant potentiellement mongolien. En effet la fécondation de cet ovule (22 A,X + Vh) par un spermatozoïde normal (22 A,X) ou (22 A,Y), déterminera l'apparition d'un nouvel individu mongolien, mâle (44A,X,Y + Vh) ou femelle (44A,X,X + Vh).

Ce mécanisme rend donc compte de la procréation d'enfants mongoliens et non-mongoliens par une mère mongolienne, et il est remarquable que sur les dix cas actuellement connus, cinq d'entre eux soient mongoliens et cinq non-mongoliens.

e) *L'accumulation du mongolisme dans certaines familles*, quoique fort rare mérite d'être envisagée. La fratrie exceptionnelle précédemment citée (Ch. I, § II) laisse en effet à penser que cette accumulation de cinq mongoliens dans une fratrie de sept, n'est pas le résultat d'une invraisemblable malchance. Deux hypothèses explicatives pourraient être proposées : mosaïque germinale de la mère, ou translocation intéressant le chromosome Vh.

Dans la première éventualité, la mère, bien que somatiquement normale présenterait une mosaïque germinale, tout ou partie de son tissu ovarien étant porteur de la trisomie Vh. Les enfants issus de gamètes formés par un tel tissu seraient une fois sur deux porteurs de la trisomie, comme nous venons de l'envisager précédemment.

La seconde possibilité serait que la mère, quoique génétiquement normale présentât une translocation d'un chromosome Vh sur un autosome, (peut-être un T, comme dans la Polydyspondylie) ; une telle disposition réalisant un génotype équilibré à 45 chromosomes, dont les deux Vh seraient, l'un libre, et l'autre transloqué. Dans un tel cas, une ségrégation irrégulière des Vh est attendue, puisque le Vh libre peut soit se rendre au pôle contenant les chromosomes normaux (gamète normal) soit se rendre au pôle contenant le chromosome transloqué, formant alors un gamète à deux Vh (mongolien). Les fréquences relatives de ces deux types de gamètes, ainsi que celle des deux autres types possibles, dépendraient des caractéristiques de la translocation.

Dans ces conditions les cinq mongoliens issus de cette femme devraient être du type exceptionnel à 46 chromosomes, déjà décrit par Polani et Coll. (Cf. Ch II, § II D). Ce phénomène pourrait être cytologiquement démontré, mais il nous a été jusqu'ici impossible d'examiner les chromosomes de ces sujets.

f) *L'accroissement léger de la fréquence des petits signes de la série mongolienne* chez les parents et germains des enfants affectés (Ch. I, § II, a, et III, d) pourrait s'accorder avec l'hypothèse de la trisomie.

Une première explication consisterait à admettre que certains gènes, ayant pour manifestation phénotypique des petits stigmates de mongolisme (pli palmaire transverse, structure des crêtes épidermiques palmaires, épicanthus etc.) ont une action intrinsèque sur le déroulement de la méiose et favorisent les non-disjonctions. Si ceci était, les sujets porteurs de ces gènes (et donc de ces stigmates) auraient plus de chances de fabriquer des gamètes déséquilibrés que les autres individus. Ceci ex-

pliquerait l'excès trouvé chez les parents de mongoliens.

Cependant si cette tendance à la non-disjonction des Vh existait chez les porteurs de « stigmates », on serait en droit de s'attendre à un effet identique sur d'autres chromosomes, et plus précisément sur les chromosomes sexuels. On devrait alors voir s'accumuler au sein des familles sensibles, les trois cas de non-disjonction actuellement connus dans notre espèce : mongolisme, syndrome de Turner et syndrome de Klinefelter. Aucune étude systématique de cette éventuelle accumulation familiale n'ayant encore été publiée, il est impossible de se prononcer à ce sujet. Tout au plus peut-on rapporter que sur 10 cas de syndrome de Klinefelter avec débilité mentale profonde, systématiquement dépistés par Mosier, Scott et Cotter 1960, deux d'entre eux possédaient un germain mongolien.

Il faut remarquer d'ailleurs, que certains gènes sont effectivement connus comme agissant sur les processus de ségrégation des chromosomes, bien que les données disponibles concernent les mitoses somatiques et non point la méiose. C'est ainsi que chez *Drosophila melanogaster*, la présence du gène minute pour le chromosome X provoque, fréquemment, la perte de ce chromosome au cours du développement donnant ainsi à l'individu un aspect mosaïque facilement détectable lorsque cet X est marqué par des gènes dominants (Bar par exemple). Ceci est tellement vrai que Sturtevant (1927) utilisait ce gène pour provoquer à volonté des yeux mosaïques chez les mouches d'expérience.

Bien qu'aucun argument formel ne permette d'éliminer cette hypothèse d'une fragilisation de la méiose du fait de certains gènes, je pense qu'un tel mécanisme n'est peut-être pas indispensable à l'explication des faits.

En effet, une seconde hypothèse consiste à admettre que les gènes déterminant directement ou indirectement ces « stigmates » de mongolisme, sont situés sur le chromosome Vh, que leur fréquence est assez élevée dans la population générale et que leur expressivité est assez variable.

Ces deux dernières suppositions (fréquence appréciable et expressivité variable), sont d'ailleurs suggérées par les faits rapportés au Ch. I montrant que ces caractères semblent bien obéir individuellement à un mécanisme mendélien simple.

L'on pourrait alors concevoir que la trisomie Vh, entraînant la présence de trois de ces allèles au lieu de deux normalement, détermine une expressivité beaucoup plus intense de ces caractères chez les enfants mongoliens. En définitive, les particularités morphologiques que nous considérons comme des stigmates de la

maladie ne se trouveraient accumulées chez les mongoliens que du fait de la localisation chromosomique des allèles qui les conditionnent.

Si cette hypothèse est conforme à la réalité, nous pouvons expliquer le léger excès de ces stigmates observé dans les familles de mongoliens.

Imaginons en effet qu'il existe dans la population générale certains couples qui ne portent aucun des gènes déterminant ces stigmates. Si de tels procréateurs engendrent un enfant trisomique Vh, cet enfant sera bien imbécile mais, comme ses parents, ne portera ni pli palmaire transverse, ni épicanthus, etc...

Or, et ceci est capital pour notre argument, c'est précisément sur l'association (débilité mentale + accumulation des petits signes de la série) que le diagnostic de mongolisme est porté et, partant, que les proposants sont inclus dans les statistiques.

Il est donc évident que de tels imbéciles trisomiques Vh non porteurs des stigmates (ou de façon très effacée) seront omis des statistiques et que leurs parents, indemnes eux aussi, seront de ce fait méconnus.

L'on se trouverait alors en face d'un biais statistique systématique assez comparable à celui rencontré lors de la vérification des proportions mendéliennes dans les fratries contenant au moins un homozygote récessif.

Du fait de l'imprécision relative des données numériques et de l'ignorance absolue du nombre de gènes concourant à l'expression des « stigmates » il nous semble superflu d'échafauder un modèle mathématique du phénomène. Par contre la seule considération qu'un tel biais statistique soit probable nous conduit à préférer cette explication simple à celle d'une sensibilisation du génome à la non-disjonction.

Par ailleurs cette localisation hypothétique sur le chromosome Vh des gènes influençant les « caractéristiques » du mongolisme va nous aider à comprendre les observations faites sur les dermatoglyphes.

g) *Les caractères simiens des dermatoglyphes mongoliens.*

Ainsi que nous l'avons vu précédemment (Ch. I, § II a) les critères dermatoglyphiques permettant le diagnostic du mongolisme sont précisément analogues à ceux qui permettent de distinguer les simiens inférieurs des anthropoïdes.

La relation entre ce phénomène et la trisomie Vh, n'est nullement évidente, du simple fait que nous ignorons absolument tout du patrimoine chromosomique des simiens. Quelques auteurs se sont dès maintenant attachés à cette tâche difficile mais passionnante [Darlington et

Haque (1955), Chu et Giles (1957)] mais il faudra probablement de nombreuses années avant que la génétique chromosomique des primates ouvre des perspectives évolutives de l'ordre de celles offertes par les espèces de Drosophiles.

Quoiqu'il en soit, il est assez généralement admis qu'une fraction importante de la micro-évolution est réalisée par l'accumulation de gènes modificateurs dont l'action vient progressivement masquer l'effet de gènes primitivement dominants. S'il en est bien ainsi dans le cas qui nous occupe, on pourrait concevoir que la trisomie Vh fasse partiellement disparaître le « masque » imposé par ces modificateurs (par effet de dosage génique) et laisse des « caractères primitifs », habituellement récessifs, se manifester ainsi.

Le fait que les simiens inférieurs soient, phylogénétiquement parlant, plus proche de l'homme que ne le sont les anthropoïdes est en assez bon accord avec cette vue.

Ceci ne veut nullement dire que le mongolisme représente une sorte d'intermédiaire entre les préhominiens et l'homo sapiens, mais bien plutôt, une variété dégressive de notre espèce, au sens où l'entendait Hugo de Vriès.

**

De cette analyse des différentes caractéristiques du mongolisme il ressort que toutes s'accordent avec l'hypothèse d'une trisomie régressive et qu'en conséquence il semble logique d'admettre que la découverte du chromosome Vh surnuméraire apporte la clef de l'étiologie de la maladie.

Avant d'aborder l'étude de la pathogénie de l'affection il est nécessaire d'envisager la possibilité de trisomies intéressant d'autres paires chromosomiques. Mis à part les cas de non-disjonction des chromosomes sexuels (Syndrome de Turner 44 A, X et Syndrome de Klinefelter 44 A, XXY) déjà envisagés, aucune donnée précise n'existe sur ce point.

La viabilité des zygotes porteurs d'une trisomie pour un chromosome de taille moyenne (le Vh est le plus petit de tous les chromosomes) ne peut être estimée mais l'on peut supposer qu'il existe une relation grossière entre la quantité de matériel génétique excédentaire et la gravité du syndrome malformatif. Si donc nous supposons que les trisomies pour tout autre chromosome que le Vh sont incompatibles avec la survie de l'embryon (ce qui est très probablement excessif) nous pouvons envisager le retentissement qu'aurait cette léthalité sur la fécondité de l'homme.

Supposons que la trisomie pour l'une des 22 paires autosomiques restantes se présente 1 fois sur 500 zygotés, comme c'est le cas pour le mongolisme. La fréquence moyenne des zygotés trisomiques inviables serait alors

22

grosso modo de — ou de 1 sur 20 environ.

500

Cette léthalité d'un zygote sur vingt resterait parfaitement inconnue dans notre espèce. En effet, d'après les données rapportées par Hinglais, 1955, environ un tiers des œufs fécondés sont résorbés sans avoir donné de développement embryonnaire appréciable, chez les divers mammifères sauvages ou domestiques qui ont pu être testés de ce point de vue (furet, lapin souris, rat, jument, porc, opossum, etc).

Si ces valeurs sont applicables à l'homme, ainsi qu'il y a tout lieu de le croire, la léthalité par réduction chromosomique incorrecte ne représenterait qu'une fraction minime de cette perte de zygotés.

De toutes façons l'hypothèse précédente de léthalité absolue de toutes les trisomies autres que la trisomie Vh est probablement une simplification extrême de la réalité, et la découverte d'autres syndromes malformatifs que le mongolisme ne manquera probablement pas d'être faite sitôt qu'un examen systématique des enfants polymalformés aura été réalisé sur une assez grande échelle.

C. — LES PERSPECTIVES DE RECHERCHES SUR LA PATHOGENIE DU MONGOLISME

Il est évidemment très prématuré de proposer à l'heure actuelle une explication de l'action de la trisomie Vh d'autant plus que le nombre de gènes portés par ce chromosome est très vraisemblablement fort élevé (peut être une centaine) ; de plus le syndrome clinique est complexe, intéressant pratiquement tous les systèmes de l'économie. Par ailleurs nous savons que le symptôme majeur, l'imbécillité, pourrait aussi bien relever d'un trouble unique portant sur un seul chaînon métabolique (comme dans le cas de l'idiotie phénylpyruvique), que de l'accumulation de petits troubles mineurs dont aucun en particulier ne jouerait de rôle prépondérant.

Dans ces conditions il pourrait sembler légitime de considérer que la maladie mongolienne ne peut être étudiée plus à fond à l'heure actuelle et que, de toutes façons, le chromosome surnuméraire ne pouvant de toute évidence être supprimé, tout espoir de thérapeutique est définitivement exclu.

Une telle conclusion me semble insoutenable, et, pour illustrer cette opinion je prendrai comme exemple une aberration chromosomique de la *Drosophila* dont l'effet phénotypique peut encore être corrigé à la fin de l'embryogénèse : la duplication Bar.

La duplication Bar considérée comme une « trisomie partielle ». Le « gène Bar » qui réduit le nombre des facettes de l'œil de *Drosophila melanogaster* découvert par Tice en 1914 et longuement étudié par la suite, spécialement par Sturtevant et Morgan (1923) fut rapporté à une duplication chromosomique d'un court segment de l'X par Bridges (1936) et par Muller, Prokofyeva-Belgovskaya et Kossikov (1936).

Sans nous étendre sur les très nombreux travaux qu'a suscité cette duplication bien connue, nous rappellerons seulement que le type « sauvage » possède ce petit segment à simple exemplaire, le type « Bar », à deux exemplaires et le type « double Bar » le possède à trois exemplaires.

Les reversions par crossing-over inégal, de Bar à sauvage avec formation de double Bar (expérience des X attachés) [Morgan (1931)] permettent d'affirmer que les segments en surnombre portent des gènes rigoureusement *normaux* et non point mutés.

En simplifiant à l'extrême il est possible de considérer une femelle hétérozygote Bar comme un individu trisomique pour le segment « Bar ».

Il est généralement admis cependant qu'une certaine partie de l'action phénotypique de la duplication résulterait d'un effet de position (le segment dupliqué se trouvant en contact anormal avec la fin du premier segment). Cette opinion récemment acceptée par Chevais (1942) est basée sur l'observation de Sturtevant qu'un mâle double Bar (portant deux segments surnuméraires sur le même X) a des yeux plus réduits qu'une femelle homozygote Bar (portant un segment surnuméraire sur chacun de ses chromosomes X).

L'opinion commune serait alors que deux interfaces successives sur le même chromosome seraient plus « actives » que deux interfaces isolées l'une de l'autre puisque situées chacune sur un chromosome.

Cette indication d'un effet de position nous semble peu convaincante puisque si l'on totalise le nombre de segments « Bar » dans les deux cas, par rapport au nombre total de loci du chromosome X, on trouve σ ultra-

$$\begin{array}{ccc} 3 \text{ B} & & 4 \text{ B} \\ \text{bar} \text{ — } & \text{femelle bar homozygote :} & \text{ — } \\ \text{X} & & 2 \text{ X} \end{array}$$

Autrement dit le surdosage génique en segment B est plus élevé chez le mâle que chez la femelle, ce qui correspond très exactement à l'effet phénotype observé. D'ailleurs les expériences de Margolis (1934) sur les superfemelles 2 X normaux et + 1 X portant la duplication Bar confirment l'importance du dosage

B
relatif —
X

L'intérêt particulier de la duplication Bar pour notre présent propos est que l'effet phénotypique de ce surdosage génique peut être entièrement compensé par un traitement approprié ainsi que l'ont démontré pour la première fois Ephrussi, Khouvine et Chevais (1938). L'étude très détaillée de ce phénomène par Chevais en 1943 lui permet de conclure qu'il existe une substance diffusible, contenue dans l'extrait de pulpes de mouches communes (*calliphora*) ainsi que dans celui de drosophiles, capable d'augmenter le nombre de facettes de l'œil des mouches Bar. En effet, l'ingestion par des larves mâles Bar de cet extrait, s'il est administré à la période sensible du développement, permet à ces larves de développer une image dont les yeux comportent autant de facettes que ceux de larves « sauvages ».

Des multiples expériences de Chevais, il ressort que la substance qu'il dénomme B+ serait formée et utilisée *in situ*, et, quoique diffusible, ne serait pas présente en concentration appréciable dans l'organisme des mouches sauvages. Ces conclusions, appuyées sur des expériences de transplantation de disques oculaires confirment pleinement les observations de Sturtevant en 1927 sur les mouches Bar mosaïques.

Bien que l'opinion acceptée par Chevais soit que le gène Bar (gène étant pris au sens d'interface entre les duplications) a pour action d'inhiber la fabrication de la substance B+, il me semble qu'une autre interprétation de ces données pourrait être proposée.

La loi très générale, un gène une enzyme a peut-être pour corollaire : une duplication, 2 enzymes. En d'autre terme, la duplication d'un segment chromosomique augmenterait la production d'une enzyme normalement présente mais à concentration moins élevée chez les individus diploïdes réguliers.

Dès lors on conçoit facilement que si l'action de cette enzyme porte sur un substrat fourni par l'alimentation (ou par l'action intermédiaire d'autres enzymes) en quantité limitée, le surdosage génique entraînera une « carence » relative des sujets anormaux par une utilisation trop rapide du métabolite. Il y aurait à ce mo-

ment une « fuite » de substance B+ chez les sujets Bar et non une incapacité de synthèse.

Cette conception des effets biochimiques d'un surdosage génique me semble tout à fait nécessaire et représente en fait la réciproque des blocages par absence ou insuffisance d'enzyme.

Certes, il est actuellement impossible d'affirmer que cette explication des expériences de Chevais soit plus proche de la réalité que celle d'un blocage de la synthèse mais, à tout le moins, elle répond aux impératifs de l'observation.

a) Les segments dupliqués de la région Bar portent des gènes rigoureusement normaux (témoin les reversions par crossing-over inégal).

b) Les comparaisons en nombre de gène Bar (mâle ultra Bar et femelle B/B) n'obligent pas à conclure à un effet de position puisque les faits s'expliquent aussi

nombre de segments Bar
bien par le rapport $\frac{\text{nombre de segments Bar}}{\text{longueur du chromosome X}}$.

c) Enfin les mouches Bar « consomment » plus de substance B+ que les sujets sauvages puisqu'il faut la leur fournir pour leur faire acquérir un nombre normal d'ommatidies, mais savent cependant en fabriquer puisqu'à tout prendre l'œil Bar le plus réduit comporte encore des facettes et que l'extrait de larves « Bar » contient de la substance B+.

D. — APPLICATION AU MONGOLISME

Cette discussion du mécanisme biochimique d'action de la duplication Bar nous permet d'aborder maintenant le problème soulevé par la trisomie Vh caractéristique du mongolisme.

L'hypothèse que je viens de proposer qu'un surdosage génique entraîne un surdosage enzymatique et peut conduire à une carence spécifique par consommation excessive ou trop rapide d'un métabolite indispensable, représente un point de vue nouveau pour le chercheur.

Dans ces conditions en effet, l'enfant mongolien se trouverait être pourvu d'un équipement enzymatique complet, rigoureusement normal, capable de mener à bien toutes les synthèses nécessaires. Le trouble biochimique, responsable de la morphogénèse anormale aussi bien que de la débilité mentale, ne dépendrait que de l'accélération relative (par surdosage enzymatique) de certaines réactions essentielles.

Il est bien évident toutefois que le chromosome Vh qui représente environ 1,2 % du génome haploïde

contient relativement plus de gènes que n'en porte le segment Bar qui ne représente guère plus d'1 milliè-
me du génotype haploïde de la *Drosophila*.

Cependant, l'effet majeur de la duplication Bar semble porter sur *une seule* substance, dont le métabolisme accru est probablement sous la dépendance d'un seul gène. Il resterait dès lors possible d'imaginer que le dysfonctionnement mental des enfants mongoliens soit le résultat d'une « fuite » dans l'une des chaînes métaboliques, essentielles aux processus intellectuels, et que cette « fuite » puisse être dépistée.

Il est certain en effet que le blocage ou la dysfonction d'une seule réaction enzymatique peut entraîner une débilité mentale profonde.

Le cas de l'idiotie phénylpyruvique est particulièrement démonstratif à ce sujet.

On sait que l'homozygotie pour le gène mutant entraîne l'incapacité d'hydroxylation de la phényl-alanine en tyrosine et, partant, l'accumulation dans les humeurs et l'excrétion dans l'urine de dérivés de la phényl-alanine tels que les acides phényl-acétique, phényl-lactique et phényl-pyruvique. L'on ne voit pas très clairement alors le mécanisme de la débilité mentale de ces sujets puisque, autant qu'on le sache, la phényl-alanine ne joue aucun rôle direct dans le fonctionnement cérébral et que la tyrosine est apportée en quantité très suffisante par le seul régime. En effet, un régime artificiellement carencé en phényl-alanine permet, s'il est administré très précocement d'obtenir une amélioration certaine du quotient intellectuel des idiots phényl-pyruviques.

La réponse à cette question est peut-être apportée par l'observation de Pare, Sandler et Stacey (1957) que les idiots phényl-pyruviques présentent une teneur sanguine en 5-hydroxy-tryptamine (sérotonine) moins élevée que celle des sujets normaux. Bien que l'on ignore actuellement le rôle précis de la sérotonine dans les processus cérébraux, il est certain que ce métabolite y occupe une place prépondérante ainsi que le démontrent les effets spectaculaires des drogues antagonistes ou libératrices de la sérotonine.

Or, en 1958, Davidson et Sandler démontrèrent que décarboxylase du 5-hydroxytryptophane (enzyme qui transforme le 5-hydroxytryptophane en sérotonine) est inhibée *in vitro* par l'acide phényl-acétique.

Le mécanisme complexe de la débilité mentale des idiots phényl-pyruviques se ramènerait alors à une inhibition partielle de la synthèse de la sérotonine, du fait de la concentration sanguine élevée d'acide phényl-acétique (inhibiteur de la 5-hydroxytryptophane décarboxy-

lase). Au total, la débilité mentale ne relèverait pas directement du blocage enzymatique de la phényl-alanine oxydase, mais d'une réaction secondaire d'inhibition par les produits de dégradation de la phényl-alanine.

Dès lors, on peut très facilement imaginer qu'un surdosage enzymatique augmentant la production d'acide phényl-acétique, à partir de la phényl-alanine dans un organisme cependant capable d'hydroxyler la phényl-alanine en tyrosine pourrait conduire au même résultat biochimique de carence en sérotonine, que le blocage observé dans l'idiotie phényl-pyruvique.

Il est parfaitement évident que tel n'est pas le mécanisme d'action de la trisomie Vh puisque ces sujets ne sont nullement phényl-cétonuriques mais cet exemple choisi à dessein permet de montrer qu'un surdosage enzymatique à un certain niveau pourrait provoquer un trouble biochimique identique à celui provoqué par un blocage en un autre point de la chaîne.

L'importance particulière attachée ici à ces mécanismes possibles d'action des surdosages géniques provient de leur pertinence à la conduite de recherches ultérieures.

La découverte de la trisomie Vh responsable du mongolisme ne doit à mon avis nullement entraîner la conclusion pessimiste qu'en raison du nombre, peut-être impressionnant, de gènes impliqués dans cette aberration, toute tentative d'investigation biochimique est forcément vouée à l'échec, et, que tout espoir de traitement doive être abandonné.

En effet, s'il se vérifiait que l'accélération par surdosage enzymatique d'une réaction métabolique indispensable soit la cause majeure de la débilité mentale des enfants mongoliens la position du thérapeute éventuel, loin d'être désespérée, serait peut-être bien meilleure que devant un blocage enzymatique complet, cas le plus généralement rencontré en génétique expérimentale.

En effet, les possibilités d'action sur la vitesse d'une réaction enzymatique sont fort nombreuses, allant d'agents physiques banaux comme la température dont l'action est évidente dans le cas de la duplication Bar, aux inhibiteurs enzymatiques spécifiques ou par compétition, dont l'acide phényl-acétique est un exemple nouveau, tiré de la pathologie mentale.

Enfin, la curieuse régression du quotient intellectuel des enfants mongoliens au cours du développement (cf. Ch. 1 § B) laisse à penser que leur activité mentale se détériore progressivement. Autrement dit une correction biochimique aurait d'autant plus de chances de succès que son application aurait été plus précoce.

Il est fort possible que l'hypothèse soutenue ici se trouve ne représenter qu'une faible fraction de la réalité complexe des faits, mais si cette démarche de pensée pouvait permettre de diriger les recherches sur de nou-

velles voies, peut-être permettrait-elle d'aborder avec plus de chance de succès l'entreprise hasardeuse de rendre aux enfants mongoliens les aptitudes mentales qu'ils portent en puissance mais qu'ils ne peuvent utiliser.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

Les travaux poursuivis à l'Institut de Progénèse, avec la collaboration du Professeur Raymond Turpin et de Mlle le Docteur Marthe Gauthier m'ont permis de démontrer que la maladie connue sous le nom de mongolisme est déterminée par une aberration chromosomique.

Cette aberration est le premier cas d'anomalie chromosomique découvert dans l'espèce humaine.

La mise au point d'une technique nouvelle de préparation et de coloration des chromosomes somatiques humains, sur des cellules cultivées *in vitro* m'a en effet donné la possibilité d'obtenir les résultats suivants :

1° Confirmation du nombre diploïde normal de 46 chromosomes chez l'homme.

2° Confirmation du déterminisme chromosomique du sexe par la formule 44 A, XX chez la femme et 44 A, XY chez l'homme et identification des chromosomes X et Y.

3° Etablissement d'une classification rationnelle des chromosomes humains.

4° Démonstration de la présence de 47 chromosomes chez les enfants mongoliens (au lieu de 46).

5° Identification du chromosome surnuméraire, toujours le même, en tous points comparable aux éléments normaux de la paire Vh.

6° Explication de l'étiologie du mongolisme, la maladie étant due à une trisomie Vh résultant d'une non disjonction des éléments Vh (lors de la maturation ovulaire très vraisemblablement).

Ces différents résultats ont été très rapidement confirmés par les chercheurs anglais, puis suédois, puis américains.

Cette hypothèse d'une trisomie Vh, cause du mongolisme, permet en outre, ainsi que je l'ai montré d'expli-

quer des particularités d'apparition de la maladie, constatées depuis de longues années :

— Concordance des jumeaux monozygotes et discordance habituelle des dizygotes.

— Accroissement de la fréquence de la tare en fonction du vieillissement de la mère.

— Reproduction de femmes mongoliennes donnant naissance soit à des enfants normaux, soit à des enfants mongoliens.

— Résurgence de caractères « primitifs » chez les enfants atteints de mongolisme.

— Récurrence familiale rarissime, mais possible de l'affection.

Ces observations m'ont ensuite amené à discuter le mécanisme biochimique possible de la débilité mentale des enfants mongoliens. La comparaison de la trisomie Vh avec le cas bien connu de la duplication Bar chez la drosophile porte à envisager une déviation du métabolisme non point par blocage enzymatique mais au contraire par hyperactivité métabolique au niveau de certaines réactions. Cette hyperactivité serait la conséquence d'un surdosage enzymatique, résultant lui-même du surdosage génique dû à la trisomie.

Si ce mécanisme biochimique par accélération de réactions physiologiques se trouvait confirmé, une thérapeutique palliative pourrait être envisagée.

De ce fait, le mongolisme prendrait une place toute particulière dans la pathologie héréditaire humaine, comme étant la première maladie par aberration chromosomique découverte d'une part, et la première maladie déterminée par une hyperactivité enzymatique d'autre part.

BIBLIOGRAPHIE

ABELS. — Diagnose der Neugeborenmongoloïds, Skelett fehlabbildungen desselben. *Wien. med. Wchnsch.*, 1927, 77, 591.
 ALLEN G. et BAROFF G. S. — Mongoloid twins and their siblings. *Acta Genet.*, 1955, 5, 294-326.
 ANDRES A. H. et VOGEL J. — Karyologische Studien der Menschenovogenese, I, Embryonale ovogenese. *Z. f. Zellforsch.*, 1936, 24, 552-568.
 BARDEIDEN K. (von). — Weitere Beiträge zur spermatogenese beim menschen. *Jen. Zeitsch. f. Nat.*, 1898, 31.
 BEIDLEMANN B. — Mongolism. *Am. J. Ment. Def.*, 1945, 50, 35.
 BENDA C. E. — Mongolism and Cretinism. 1 vol., New-York, 1946.

BLEYER A. — Indications that mongoloid imbecility is a Gametic mutation of Degressive Type. *Am. J. Diseases of Children*, 1934, 47, 342-348.
 BOOK J. A. et REED S. C. — Empiric risk figures in mongolism. *J. A. M. A.*, 1950, 143, 730.
 BOOK J. A., FRACCARO M. et LINDSTEN J. — Cytogenetical observations in Mongolism. *Acta Paediatrica*, 1959, 48, 453-468.
 BOTTURA C. et FERRARI I. — A simplified method for the study of chromosomes of man. 4^e meeting soc. Brasil de Biol. de Ribeirão Preto, 1959.
 BRANCA A. — Précis d'histologie. Paris, Baillière Editeur, 1910.

- BRIDGES C. G. — The Bar « gene » a duplication. *Science*, 1956, 83, 210-211.
- DUESBERG J. — Sur le nombre des chromosomes chez l'homme. *Anat. Anz.*, 1906, 28.
- CHEVAIS S. — Déterminisme de la taille de l'œil chez le mutant Bar de la Drosophile. Intervention d'une substance diffusible spécifique. *Bull. Biol. France et Belgique*, 1943, 77, fascicule 4.
- CHU E. H. Y. et GILES N. H. — A study of primate chromosome complements. *Am. Naturalist*, 1957, 860, 273-282.
- CLIFT M. W. — Röntgenological findings in Mongolism. *Am. J. Röntgenol.*, 1922, 9, 420.
- CROOKSHANK F. G. — The mongol in our midst. 1 vol., London, 1924.
- DARLINGTON C. D. et HAQUE A. — Chromosomes of monkeys and man. *Nature*, 1955, 175, 32.
- DAVIDSON A. N. et SANDLER M. — Inhibition of 5 hydroxytryptophan de carboxylase by Phenylalanine metabolites. *Nature*, 1958, 181, 186-187.
- EMMET-HOLT jr cité par HANHART E. — In Mongoloïde Idiotie bei Mutter und zwei Kindern aus Inzesten. *Act. Ge. Med. Ge.*, 1960, 9, 112-130.
- EPHRUSSI B., KHOUVINE Y. et CHEVAIS S. — Genetic control of a morphogenetic substance in *Drosophila melanogaster*. *Nature*, 1938, 141, 204-205.
- EVANS H. M. et SWEZY O. — The chromosomes in man; sex and somatic. *Mem. Un. California*, 1929, 9, n° 1, p. 64 et sq.
- FLEMMING W. (von). — Ueber die Chromosomenzahl beim menschen. *Anat. Anz.*, 1898, 14.
- FORD C. E. et HAMERTON J. L. — The chromosome of man. *Nature*, 1956, 178, 1020-1023.
- FORD C. E. et JACOBS P. A. — Human somatic chromosomes. *Nature*, 1958, 181, 1565-1568.
- FORD C. E., JONES K. W., MILLER O. J., MITTWOCH U., PENROSE L. S., RIDLER M. et SHAPIRO A. — The chromosomes in a patient showing both mongolism and the Klinefelter syndrome. *The Lancet*, 1959, avril 4, 709-710.
- FORD C. E., JONES K. W., POLANI P. E., de ALMEIDA J. C., BRIGGS J. H. — A sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *The Lancet*, 1959, avril 4, 711-713.
- FORD C. E., POLANI P. E., BRIGGS J. H., BISHOP P. M. F. — A presumptive human XXY/XX mosaic. *Nature*, 1959, 183, 1030-1032.
- FORSSMAN, THYSELL. — A women with mongolism and her child. *Am. J. Ment. Def.*, 1957, 62, 500-503.
- FRACCARO M., KAIJSER K. et LINDSTEN J. — Chromosome complement in gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *The Lancet*, 1959, avril 25, p. 886.
- GAVAUDAN P., GAVAUDAN N. et POMRIASKINSKY-KOBOZIEFF N. — Sur l'influence de la colchicine sur la caryocinèse dans les méristèmes radiculaires de l'*Allium cepa*. *C. R. Soc. Biol.*, 1957, 125, 705-707.
- GUYER M. F. — Accessory chromosome in man. *Bull. Biol.*, 1909, vol. 19.
- HANHART E. — Mongoloïde Idiotie bei Mutter und zwei Kindern aus Inzesten. *Act. Ge. Me. Ge.*, 1960, 9, 112-130.
- HANSEMAN D. (von). — Ueber pathologische mitosen. *Virch. Arch.*, 1891, 123, 356.
- Hsu T. C. — Mammalian Chromosomes *in vitro*. The Karyotype of man. *J. Hered.*, 1952, 43, 167-172.
- HUG E. — Das Geschlechterverhältnis beim Mongolismus. *Ann. Paedial.*, 1951, 177, 31.
- JACOBS P. A. et STRONG J. A. — A case of human intersexuality having a possible XXY sex determining mechanism. *Nature*, 1959 (a), 183, 302-303.
- JACOBS P. A., BAIKIE A. G., COURT-BROWN W. M. et STRONG J. A. — The somatic chromosomes in mongolism. *Lancet*, 1959 (b), avril 4, 1, 710.
- JACOBS P. A., BAIKIE A. G., COURT-BROWN W. M., MC GREGOR T. N., MC LEAN N. et HARNDEN D. G. — Evidence for the existence of the human « super female ». *The Lancet*, 1959 (c), 11, 423-425.
- JENKINS R. L. — Etiology of mongolism. *Am. J. Dis. Child.*, 1933, 45, 506.
- JERVIS G. A. — Mongolism in twins. *Am. J. Ment. Def.*, 1943, 47, 364.
- KELLER J. — Zur Kenntnis der Mongolismus unter besonderer Berücksichtigung der Aetiologie. Inaugur. Diss. Zurich, 1938.
- KEMP T. — Über die somatischen mitosen bei menschen und warm blutigen Tieren unter normalen und pathologischen verhältnissen. *Zeit. f. Zellforsch.*, 1930, 11, 429-444.
- KING R. L. et BEAMS H. W. — The sex chromosomes in man with special reference to the first spermatocyte. *Anat. Rec.*, 1936, 65, 165.
- KODANI M. — The supernumerary chromosome of man. *Am. J. Hum. Genet.*, 1958, 10, 125.
- KOLLER P. C. — The genetical and mechanical properties of sex chromosomes, III, Man. *Proc. Roy. Soc. Edin.*, 1937, 57, 194-214.
- KRIVIT W., GOOD R. A. — Simultaneous occurrence of leukemia and mongolism report of 4 cases. *A. M. A. Am. J. Dis. Child.*, 1956, 91, 218.
- KRUTSCHOV G. — The cultures of blood leucocytes as a method of investigating the somatic karyotype. *Doklady Acad. Sci. U.R.S.S.*, 1934, 2, 498-500.
- KRUTSCHOV G. et BERLIN E. A. — Cytological investigations on cultures of normal human blood. *J. Genet.*, 1935, 31, 243-261.
- LANDTMAN B. — On the relationship between maternal condition during pregnancy and congenital malformations. *Arch. Dis. Childhood*, 1948, 23, 327.
- LANGDON-DOWN. — Ethnic classification of idiots, 1866.
- LEJEUNE J. — Le diagnostic palmo-copique du mongolisme. *Anthrop. Diff. et Sci. Types Const.*, 1955, Genève, vol. 3.
- LEJEUNE J., MARGOLIS E. et TURPIN R. — Diagnostic dermatoglyphique de la brachy-méso-phalangie. *Acta. Genet. Stat. Med.*, 1958, 8, 197-204.
- LEJEUNE J., GAUTIER M., TURPIN R. — Les chromosomes humains en culture de tissus. *C. R. Acad. des Sci. Paris*, 1959 (a), 248, 602-603.
- LEJEUNE J., GAUTIER M. et TURPIN R. — Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *C. R. Acad. Sci. Paris*, 1959 (b), 248, 1721-1722.
- LEJEUNE J., TURPIN R. et GAUTIER M. — Le mongolisme, maladie chromosomique (Trisomie). *Bull. Acad. Nat. Med.*, 1959 (c), 143, 256-265.
- LEJEUNE J., TURPIN R. et GAUTIER M. — Le mongolisme, premier exemple d'aberration autosomique humaine. *Ann. Genet.*, 1959 (d), 2, 41-49.
- LEJEUNE J. et TURPIN R. — Deux exemples de maladies chromosomiques humaines, mongolisme et polydyspondylie. King's College Seminar on Human Chromosome abnormalities, 1959.
- LEJEUNE J. et TURPIN R. — Somatic chromosomes in mongolism. Meeting annuel. Am. Ass. f. Ment. Nerv. Dis. Res., New-York, 1959 (f).
- LEJEUNE J. — Le mongolisme, maladie chromosomique. *La Nature*, 1959 (g), 3,296, 521-523.
- LEJEUNE J. — On two possible markers, of chromosomal aber-

- rations induced by X-Rays in Human cells. Symposium on immediate and low level effects of ionizing Radiations. Venise, 1959.
- LEJEUNE J., TURPIN R. et GAUTIER M. — Analyse caryotypique de trois pseudo-hermaphrodites masculins. *C. R. Acad. Sciences*, 1960 (a), 250, 618-620.
- LEJEUNE J., TURPIN R. et DECOURT J. — Aberrations chromosomiques et maladies humaines : Syndrome de Klinefelter XXY à 46 chromosomes par fusion centromérique T-T. *C. R. Acad. Sciences*, 1960 (b), 250, 2468-2470.
- LELONG M., BORNICHE, KREISLER et BANDY. — Mongolien issu de mère mongolienne. *Arch. Franc. Pediat.*, 1949, 6, 231.
- LI J. C. — The effect of chromosome aberrations in *Drosophila melanogaster*. *Genetics*, 1927, 12, 1.
- LUERS Th. et LUERS H. — Über die Segmentierungshemmung der Neurophilen Leucocyten bei Mongolismus. *Artztl. Forsch.*, 1954, 8, 263.
- MAC KAYE L. — Mongolism in non identical twins. *Am. J. Dis. Child.*, 1936, 52, 141.
- MALPAS P. — The incidence of human malformations and the significance of changes in the maternal environment in their causation. *J. Obst. et Gynaec.*, 1937, 44, 434.
- MARGOLIS O. S. — The effect of supernumerary X chromosome on members of the Bar series of *Drosophila*. *Genetics*, 1934, 19, 18-24.
- MELANDER Y. — Accessory chromosomes in animals, especially in polycelis tenuis. *Hereditas*, 1950, 36, 19.
- MERRIT D. H., HARRIS J. S. — Mongolism and acute leukemia, report of 4 cases. *A. M. A. Am. J. Dis. Child.*, 1956, 92, 41.
- MINOUCHI O., OHTA T. — On the number of chromosomes and the type of sex chromosome in man. *Cytologia*, 1934, 5, 472-490.
- MITCHELL et NELSON. — Text book of Pediatrics. Philadelphia et London, 1950.
- MITTWOCH U. — Some observations of the leucocytes in mongolism. *J. of Ment. Def. Res.*, 1957, 1, 26-31.
- MOORE J. E. S. et ARNOLD G. — On the constancy of form among the synaptic gemini (heterotype chromosomes) in certain animals. *Proc. Roy. Soc. London*. Vol. 77, 1906.
- MORGAN L. V. — Proof that Bar changes to not Bar by unequal crossing-over. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1931, 17, 270-272.
- MOSIER H. D., SCOTT L. W., COTTER L. H. — The frequency of the positive sex-chromatin pattern in males with mental deficiency. *Paediatrics*, 1960, 25, 291-297.
- MULLER H. J., PROKOFYEVA-BELGOVSKAYA A. A. et KOSSIKOV K. V. — Unequal crossing-over in the Bar mutant as a result of duplication of a minute chromosome section. *C. R. Acad. Sci. U.R.S.S.*, 1936, 1, 87-88.
- MURPHY D. P. — Congenital malformations. 1 vol., Philadelphia, 1940.
- OGUMA K. et KIHARA H. — Etude des chromosomes chez l'homme. *Arch. de Biol.*, 1923, 33, 493-514.
- OSTER J. — Mongolism. 1 vol., Danish Science Press, Copenhagen, 1953.
- PAINTER T. S. — The Y chromosome in mammals. *Science*, 1921, 53, 503.
- PAINTER T. S. — The spermatogenesis of man. *J. Exp. Zool.*, 1923, 37, 291-334.
- PARÉ C. M. B., SANDLER M. et STACEY R. S. — *Lancet*, 1957, 551.
- PARKER G. F. — The incidence of mongoloid imbecility in newborn infant. *J. Pediatr.*, 1950, 36, 493.
- PATTERSON J. T., BREWSTER W. et WINCHESTER A. M. — Effects produced by aging and X-Raying Eggs of *Drosophila melanogaster*. *J. of Heredity*, 1932, 23, 325-333.
- PENROSE L. S. — On the interaction of heredity and environment in the study of human genetics with special reference to mongolian imbecility. *J. Genetics*, 1932, 25, 407.
- PENROSE L. S. — Mental defect. 1 vol., London, 1933.
- PENROSE L. S. — A method of separating the relative aetiological effects of birth order and maternal age, with special reference to mongolian imbecility. *Ann. Eugenics*, 1934, 6, 108.
- PENROSE L. S. — *Ann. Eugenics* 1954.
- PENROSE L. S. — Mutations chez l'homme in Effets génétiques des radiations chez l'homme. 1 vol. O.M.S. Edit., Genève, 1957.
- PENROSE L. S. — Similarity of blood antigens in mother and mongol child. *J. Ment. Def. Res.*, 1957, 1, 107-110.
- PENROSE L. S. — Communication sur l'effet de l'âge maternel sur la fréquence des non-disjonctions. King's College. Symposium in Human Chromosomes (non publié).
- POLANI P. E., BRIGGS J. H., FORD C. E., CLARKE C. M. et BERG M. B. — A mongol girl with 46 chromosomes 1960 (sous presse).
- REHN A. T. et THOMAS E. J. — Family history of a mongoloid girl who bore a mongoloid child. *Am. J. Ment. Def.*, 1957, 62, 496.
- ROTHFELS K. H. et SIMINOVITCH L. — Air drying technique for flattening chromosomes in mammalian cells grown *in vitro*. *Stain. Techn.*, 1958, 33, 73-79.
- RUSSEL P. M. G. — Mongolism in twins. *Lancet*, 1933, 224, 802.
- SACHS L. — Sex linkage and the sex chromosome in man. *Ann. of Euge.*, 1954, 18, 255-261.
- SAWYER G. M. — Case report : Reproduction in a mongoloid. *Am. J. Ment. Defic.*, 1949, 54, 204.
- SAWYER G. M. et SHAFTER A. J. — Reproduction in a mongoloid a follow up. *Am. J. Ment. Defic.*, 1957, 61, 793.
- SCHLAUG R. — A Mongolian mother and her child. A case report. *Act. Genet. Stat. Med.*, 1957, 7, 533-540.
- SEGUN E. — Le traitement moral, l'hygiène et l'éducation des idiots., 1 vol., Paris, 1846.
- SHAPIRO A. — The differential leucocyte count in mongols. *J. Ment. Sci.*, 1949, 95, 689.
- SHUTTLEWORTH. — Mongolian imbecility. *Brit. Med. J.*, 1909, II, 661.
- STEWART A. M. et HEWITT M. A. — Epidemiology of human Leukaemia. *Brit. Med. J.*, 1959, 15, 73-77.
- STEVENSON S. S., WORCHESTER J. et RICE R. G. — 667 congenitally malformed infants and associated gestational characteristics. *Pediatrics*, 1950, 6, 37 et 208.
- STILES K. A. — Reproduction in a mongoloid imbecile. *C. R. X^e Congrès Int. Genet. Montréal*, 1958, vol. II, 276.
- STURTEVANT A. H. et MORGAN. — Reverse mutation of the Bar gene correlated with crossing-over. *Science*, 1923, 57, 746-747.
- STURTEVANT A. H. — The effects of unequal crossing-over at the Bar locus in *Drosophila*. *Genetics*, 1925, 10, 117-147.
- STURTEVANT A. H. — The effects of the Bar gene of *Drosophila* in mosaic eyes. *J. Exp. Zool.*, 1927, 46, 493-498.
- TICE S. C. — A new sex linked character in *Drosophila*. *Biol. Bull.*, 1914, 26, 221-230.
- TJIO J. H. et LEVAN A. — The chromosome number of man. *Hereditas*, 1956, 42, 1-6.
- TJIO J. H. et PUCK T. T. — Genetic of somatic mammalian cells. Chromosomal constitution of cells in tissue culture. *J. of Exp. Med.*, 1958, 108, 259-268.
- TJIO J. H. et PUCK T. T. — The somatic chromosomes of man. *Proc. Nat. Acad. Sci. Wash.*, 1958, 44, 1229-1237.

- TURPIN R. — Le mongolisme, étude clinique et fonctionnelle. *Sem. Hôp. Paris*, 1931, 20, 630-640.
- TURPIN R., CARATZALI A. — Conclusions d'une étude génétique de la langue plicaturée. *C. R. Acad. Sci.*, Paris, 1933, 196, 2040.
- TURPIN R. et CARATZALI A. — Remarques sur les ascendants et les collatéraux des sujets atteints de mongolisme. *Presse Méd.*, 1934, 42, 1186.
- TURPIN R. et CARATZALI A. — Etude étiologique de 104 cas de mongolisme et considération sur la pathogénie de cette maladie. In I^{er} Congrès latin d'Eugénique. 1 vol., Masson édit., 1937, pp. 154-164.
- TURPIN R. et BERNYER G. — De l'influence de l'hérédité sur la formule d'Arneth. *Revue d'Hématologie*, 1947 (a), 2, 189.
- TURPIN R., BERNYER G. et TEISSIER Cl. — Mongolisme et stigmates familiaux de la série mongolienne. *Presse Méd.*, 1947 (b), 53, 597-598.
- TURPIN R. et LEJEUNE J. — Etude d'une famille comportant quatre frères et sœurs mongoliens. *Sem. Hôp. Paris*, 1953 (a), 76, 3978-3984.
- TURPIN R. et LEJEUNE J. — Etude dermatoglyphique de la paume des mongoliens et de leurs parents et germains. *Sem. Hôp. Paris*, 1953 (b), 176, 3904-3910.
- TURPIN R., SCHUTZENBERGER M. P., LEFEVER P. — Résultats d'une enquête sur l'influence des facteurs progénésiques sur les malformations humaines. *Sem. Hôp. Paris*, 1953 (c), 76.
- TURPIN R. et LEJEUNE J. — Analogies entre les types dermatoglyphiques palmaires des simiens inférieurs et des enfants atteints de mongolisme. *C. R. Acad. Sci. Paris*, 1954 (a), 238, 397.
- TURPIN R. et LEJEUNE J. — Etude comparée des dermatoglyphes de la partie distale de la paume de la main chez l'homme normal, les enfants mongoliens et les simiens inférieurs. *C. R. Acad. Ci. Paris*, 1954 (b), 238, 1449-1450.
- TURPIN R., LEJEUNE J. et Mlle BEAUPÈRE G. — Intérêt embryogénique de l'étude des dermatoglyphes dans les malformations des mains. *Sem. Hôp. Paris, Annales Rech. Méd.*, 1955, n° 3.
- TURPIN R., LEJEUNE J., LAFOURCADE J. et GAUTIER M. — Aberrations chromosomiques et maladies humaines. La Polydyspondylie à 45 chromosomes. *C. R. Acad. Sci. Paris*, 1959, 248, 3636-3638.
- WAARDENBURG P. J. — Mongolismus. In : *Das menschliche Auge und seine Erbanlagen*. 1 vol., Nijhoff, La Haye, pp. 44-48.
- WELSHONS W. J. et RUSSEL L. B. — The Y chromosome as the bearer of male determining factors in the mouse. *Proc. Nat. Acad. Sci. Wash.*, 1959, 45, 560-566.
- WILCOX E. V. — Human Spermatogenesis. *Anat. Anz. Bd.*, 1900, 17.
- WINIWARTER H. (de). — Etudes sur la spermatogénèse humaine. *Arch. Biol.*, 1912, 27, 91-189.



Deuxième Thèse

Propositions données par la Faculté

**“ Le déterminisme génétique du sexe
dans l'espèce humaine ”**

Vu et approuvé :

Paris, le 2 Juin 1960

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

J. PERES

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Jean SARRAILH

